

Министерство сельского хозяйства и продовольствия
Республики Беларусь

Витебская ордена «Знак Почета» государственная
академия ветеринарной медицины

В. В. Ковзов

НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

Учебно-методическое пособие

Витебск
ВГАВМ
2020

УДК 636:612.8
ББК 45.273
К56

Рекомендовано к изданию Научно-методическим советом
УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия
ветеринарной медицины» от 25 июня 2019 г. (протокол № 81)

Автор:

кандидат ветеринарных наук, доцент *В. В. Ковзов*

Рецензенты:

кандидат ветеринарных наук, доцент *Н. Г. Толкач*;
кандидат биологических наук, доцент *В. П. Баран*

Ковзов, В. В.

Нейромедиаторы : учеб. – метод. пособие / В. В. Ковзов. –
К56 Витебск : ВГАВМ, 2020. – 116 с.

В учебно-методическом пособии изложены современные данные по нейронному строению и синаптической передаче возбуждения в нервной системе, химическим свойствам и физиологическим функциям нейромедиаторов, описаны механизмы действия некоторых лекарств, наркотиков, ядов и токсинов.

Учебно-методическое пособие предназначено для ветеринарных врачей, научных работников, студентов факультета ветеринарной медицины, биотехнологического факультета и слушателей курсов повышения квалификации сельскохозяйственных учреждений высшего образования.

УДК 636:612.8
ББК 45.273

© УО «Витебская ордена «Знак Почета»
государственная академия ветеринарной
медицины», 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
	ВВЕДЕНИЕ	5
1	НЕЙРОНЫ И СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА ВОЗБУЖДЕНИЯ	7
2	АЦЕТИЛХОЛИН	26
3	СЕРОТОНИН	33
4	НОРАДРЕНАЛИН	41
5	ДОФАМИН	47
6	ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА	59
7	ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА	66
8	ГИСТАМИН	77
9	АНАНДАМИД	83
10	ЭНДОРФИНЫ	85
11	ОКСИТОЦИН	95
12	ВАЗОПРЕССИН	100
	КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ	109
	ПРИЛОЖЕНИЯ	111
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	113

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление
АДГ – антидиуретический гормон
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
АЦХ – ацетилхолин
ВПСП – возбуждающий постсинаптический потенциал
ГАМК – γ -аминомасляная кислота
ДА – дофамин
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы
КВЭ – квантово-везикулярный эндоцитоз
КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза
ЛСД – диэтиламид d-лизергиновой кислоты
МАО – моноаминоксидаза
МДМА – 3,4-метилendioкси-N-метамфетамин
ММА – метрит-мастит-агалактия
МПВ – места присоединения везикул
ОЦК – объем циркулирующей крови
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ТЭС – транскраниальная электрическая стимуляция
ФВП – фактор внутреннего подкрепления
фМРТ – функциональная магнито-резонансная томография
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофизиология – раздел физиологии, изучающий функции нервной системы, наряду с нейроморфологическими дисциплинами. Нейрофизиология – теоретическая основа неврологии. Она тесно связана с нейробиологией, психологией, неврологией, клинической нейрофизиологией, электрофизиологией, этологией, нейроанатомией и другими науками, занимающимися изучением мозга.

Практически до второй половины XIX века нейрофизиология развивалась как экспериментальная наука, базирующаяся на изучении животных. Действительно, «низшие» (базовые) проявления деятельности нервной системы одинаковы у животных и человека. К таким функциям нервной системы относятся проведение возбуждения по нервному волокну, переход возбуждения с одной нервной клетки на другую (например, нервную, мышечную, железистую), простые рефлексy (например, сгибания или разгибания конечности), восприятие относительно простых световых, звуковых, тактильных и других раздражителей и многие другие. Только в конце XIX столетия ученые перешли к исследованию некоторых сложных функций дыхания, поддержания в организме постоянства состава крови, тканевой жидкости и некоторых других. При проведении всех этих исследований ученые не находили существенных различий в функционировании нервной системы как в целом, так и ее частей у человека и животных, даже очень примитивных. Например, на заре современной экспериментальной физиологии излюбленным объектом опытов была лягушка.

Только с открытием новых методов исследования (в первую очередь электрических проявлений деятельности нервной системы) наступил новый этап в изучении функций головного мозга, когда стало возможным исследовать эти функции, не разрушая мозг, не вмешиваясь в его функционирование, и вместе с тем изучать высшие проявления его деятельности – восприятие сигналов, функции памяти, сознания, мышления и многие другие. Большое значение в функциях нервной системы имеют нейромедиаторы (нейротрансмиттеры, посредники, «медиаторы») – биологически активные химические вещества, посредством которых осуществляется передача электрохимического импульса от нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами, а также, например, от нейронов к мышечной ткани или железистым клеткам.

В ответ на приход нервного импульса к синапсу происходит выброс медиатора; молекулы медиатора соединяются (комплементарно – как «ключ к замку») с рецепторами постсинаптической мембраны, что приводит к открыванию ионного канала или к активированию внутриклеточных реакций. Пример синаптической передачи, рассмотренный выше, полностью соответствует этой схеме.

Вместе с тем благодаря исследованиям последних десятилетий эта довольно простая схема химической синаптической передачи значительно усложнилась. Появление иммунохимических методов позволило показать, что в одном синапсе могут сосуществовать несколько групп медиаторов, а не один, как это предполагали раньше. Например, в одном синаптическом окончании одновременно могут находиться синаптические пузырьки, содержащие ацетилхолин и норадреналин, которые довольно легко идентифицируются на электронных фотографиях (ацетилхолин содержится в прозрачных пузырьках диаметром около 50 нм, а норадреналин – в электронно-плотных диаметром до 200 нм). Кроме классических медиаторов, в синаптическом окончании могут находиться один или несколько нейропептидов. Количество веществ, содержащихся в синапсе, может достигать до 5-6. Более того, медиаторная специфичность синапса может меняться в онтогенезе. Например, нейроны симпатических ганглиев, иннервирующие потовые железы у млекопитающих, исходно норадренергичны, но у взрослых животных становятся холинергичными.

В настоящее время при классификации медиаторных веществ принято выделять: *первичные медиаторы, сопутствующие медиаторы, медиаторы-модуляторы и аллостерические медиаторы.*

Первичными медиаторами считают те, которые действуют непосредственно на рецепторы постсинаптической мембраны. Сопутствующие медиаторы и медиаторы-модуляторы могут запускать каскад ферментативных реакций, которые, например, фосфорилируют рецептор для первичного медиатора. Аллостерические медиаторы могут участвовать в кооперативных процессах взаимодействия с рецепторами первичного медиатора.

Долгое время за образец принимали синаптическую передачу по анатомическому адресу (принцип «точка – в точку»). Открытия последних десятилетий, особенно медиаторной функции нейропептидов, показали, что в нервной системе возможен принцип передачи и по химическому адресу.

Другими словами, медиатор, выделяющийся из данного окончания, может действовать не только на «свою» постсинаптическую мембрану, но и за пределами данного синапса – на мембраны других нейронов, имеющих соответствующие рецепторы. Таким образом, физиологическая реакция обеспечивается не точным анатомическим контактом, а наличием соответствующего рецептора на клетке-мишени. Собственно этот принцип был давно известен в эндокринологии, а исследования последних лет нашли ему более широкое применение.

По современным представлениям все известные типы хеморецепторов на постсинаптической мембране разделяют на две группы.

В одну группу входят рецепторы, в состав которых включен ионный канал, открывающийся при связывании молекул медиатора с «узнающим» центром.

Рецепторы второй группы (метаботропные рецепторы) открывают ионный канал опосредованно (через цепочку биохимических реакций), в частности, посредством активации специальных внутриклеточных белков.

1. НЕЙРОНЫ И СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА ВОЗБУЖДЕНИЯ

Нейроны

Нейро́н, или **невро́н** (от др.-греч. νεῦρον – волокно, нерв) – структурно-функциональная единица нервной системы. Нейрон – электрически возбудимая клетка, которая обрабатывает, хранит и передает информацию с помощью электрических и химических сигналов. Нейрон имеет сложное строение и узкую специализацию.

Клетка содержит ядро, тело клетки и отростки (дендриты и аксоны). В головном мозге человека насчитывается около 90-95 миллиардов нейронов.

Важное значение для науки имело изобретение метода Гольджи в 1873 году, позволявшего окрашивать отдельные нейроны. Термин «нейрон» (нем. *Neuron*) для обозначения нервных клеток введен Г. В. Вальдейером в 1891 году.

Нейроны составляют 10-15 % общего количества клеточных элементов в нервной системе, а основную часть ее занимают клетки нейроглии. Считается, что глиальных клеток в 8-9 раз больше, чем нейронов.

Между глиальными клетками и нейронами имеются щели шириной 15-20 нм, которые сообщаются друг с другом, образуя интерстициальное пространство, заполненное жидкостью.

Через это пространство происходит обмен веществ между нейроном и глиальными клетками, а также снабжение нейронов кислородом и питательными веществами путем диффузии.

Клетки нейроглии (от др.-греч. νεῦρον – волокно, нерв + γλία – клей) выполняют функции защиты и опоры нейронов.

В головном мозге выделяются три типа клеток глии: микроглию, олигодендроглию и астроглию, каждая из которых обеспечивает только ей предназначенную функцию.

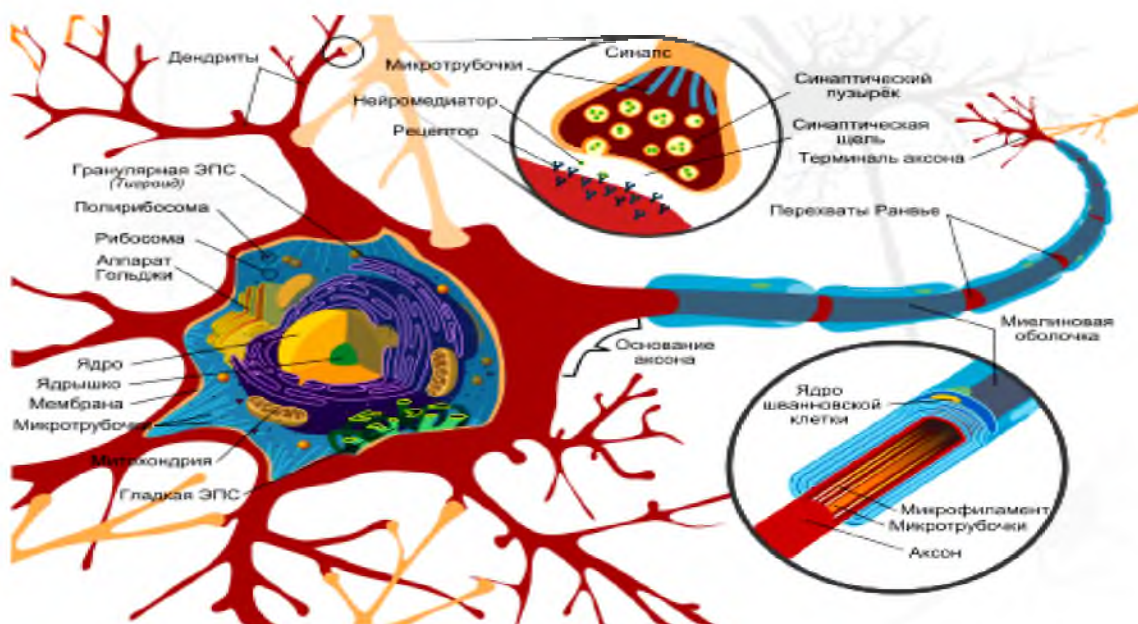


Рисунок 1 – Схема строения нейрона

Клетки микроглии участвуют в образовании мозговых оболочек, олигодендроглии – в образовании оболочек (миелиновых чехлов) вокруг отдельных отростков нервных клеток. Миелиновые оболочки вокруг периферических нервных волокон образуются специальными глияльными клетками – шванновскими клетками. Астроциты находятся вокруг нейронов, обеспечивая их механическую защиту, а кроме того, доставляют в нейрон питательные вещества и убирают шлаки. Клетки глии обеспечивают также электрическую изоляцию отдельных нейронов от воздействия других нейронов. Важной особенностью клеток глии является то, что они сохраняют способность делиться на протяжении всей своей жизни. Это деление в некоторых случаях приводит к опухолевым заболеваниям головного мозга.

Тело нервной клетки (диаметр от 3 до 130 мкм) состоит из протоплазмы (цитоплазмы и ядра), ограниченной снаружи мембраной из липидного бислоя. Липиды состоят из гидрофильных головок и гидрофобных хвостов. Липиды располагаются гидрофобными хвостами друг к другу, образуя гидрофобный слой. Этот слой пропускает только жирорастворимые вещества (напр. кислород и углекислый газ). На мембране находятся белки: в форме глобул на поверхности, на которых можно наблюдать наросты полисахаридов (гликокаликс), благодаря которым клетка воспринимает внешнее раздражение, и интегральные белки, пронизывающие мембрану насквозь, в которых находятся ионные каналы.

Тело содержит ядро (с большим количеством ядерных пор) и органеллы (в том числе сильно развитый шероховатый эндоплазматический ретикулум с активными рибосомами, аппарат Гольджи), а также из отростков. Нейрон имеет развитый цитоскелет, который проникает в его отростки. Цитоскелет поддерживает форму

клетки, его нити служат «рельсами» для транспорта органелл и упакованных в мембранные пузырьки веществ (например, нейромедиаторов). Цитоскелет нейрона состоит из фибрилл разного диаметра. Микротрубочки (диаметр – 20-30 нм) – состоят из белка тубулина и тянутся от нейрона по аксону, вплоть до нервных окончаний. Нейрофиламенты (диаметр – 10 нм) – вместе с микротрубочками обеспечивают внутриклеточный транспорт веществ. Микрофиламенты (диаметр – 5 нм) – состоят из белков актина и миозина, особенно выражены в растущих нервных отростках и в нейроглии.

В теле нейрона выявляется развитый синтетический аппарат, гранулярная эндоплазматическая сеть нейрона окрашивается базофильно и известна под названием «тигроид». Тигроид проникает в начальные отделы дендритов, но располагается на заметном расстоянии от начала аксона, что служит гистологическим признаком аксона.

Для ЦНС позвоночных типичны биполярные (двухотростковые) и мультиполярные (многоотростковые) нейроны. Дендритов может быть много, иногда они сильно ветвятся, различной толщины и снабжены выступами, по которым нервные импульсы передаются к телу нейрона. Суммарная поверхность дендритов значительно превосходит поверхность тела нейрона. На дендритах размещено большое количество синапсов. Дендритам принадлежит ведущая роль в восприятии нейроном информации.

Аксон (нейрит) – удлинённый вырост цитоплазмы нейрона. Окружённый клетками олигодендроглии, он занимает центральное положение и поэтому называется осевым цилиндром. Все зрелые нейроны имеют один аксон. Он может ветвиться, образуя коллатерали и терминали. Структурно и функционально приспособлен для проведения возбуждения. Из аксонов формируются нервные стволы и проводящие пути нервной системы. Скорость проведения возбуждения по аксону возрастает как с увеличением его диаметра, так и при образовании вокруг него миелиновой оболочки.

В 1937 году Джон Захари Младший определил, что гигантский аксон кальмара может быть использован для изучения электрических свойств аксонов. Аксоны кальмара были выбраны из-за того, что они намного крупнее человеческих. Если вставить внутрь аксона электрод, то можно измерить его мембранный потенциал.

Мембрана аксона содержит в себе потенциал-зависимые ионные каналы. Они позволяют аксону генерировать и проводить по своему телу электрические сигналы называемые потенциалами действия.

Эти сигналы образуются и распространяются благодаря электрически заряженным ионам натрия (Na^+), калия (K^+), хлора (Cl^-), кальция (Ca^{2+}).

Давление, растяжение, химические факторы или изменение мембранного потенциала могут активировать нейрон.

Происходит это вследствие открытия ионных каналов, которые позволяют ионам пересекать мембрану клетки и соответственно изменять мембранный потенциал.

Тонкие аксоны расходуют меньше энергии и метаболитических веществ для проведения потенциала действия, но толстые аксоны позволяют проводить его быстрее.

Для того чтобы проводить потенциалы действия более быстро и менее энергозатратно, нейроны могут использовать для покрытия аксонов специальные глиальные клетки, называемые олигодендроцитами в ЦНС или шванновскими клетками в периферической нервной системе.

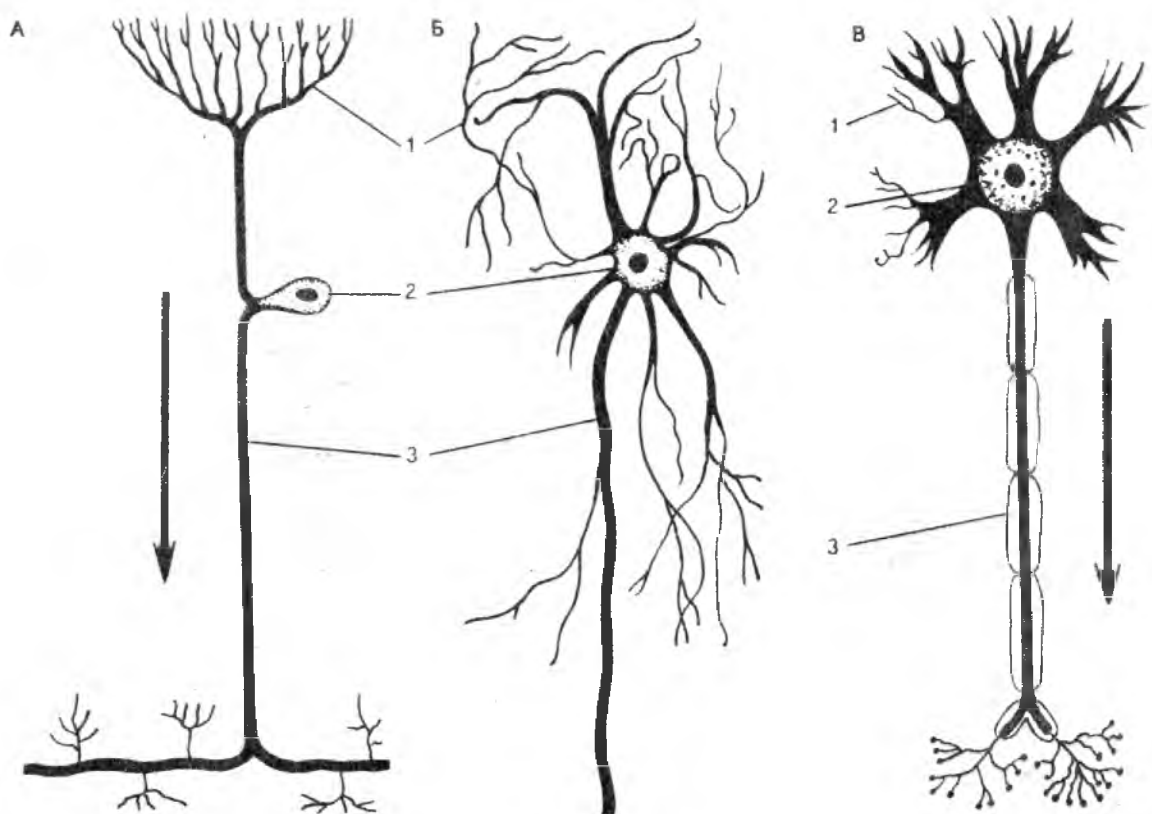
Эти клетки покрывают аксоны не полностью, оставляя промежутки на аксонах, открытые внеклеточному веществу. В этих промежутках повышенная плотность ионных каналов. Они называются перехватами Ранвье (участки с низким сопротивлением).

Через них и проходит потенциал действия посредством электрического поля между промежутками.

Главная функция нейронов заключается в приеме сигналов от рецепторов или других нервных клеток, хранении и переработке информации и передаче нервных импульсов к другим возбудимым клеткам - нервным, мышечным или секреторным.

В функциональном отношении нейроны подразделяют на 3 основных вида (класса, группы):

- чувствительные (сенсорные, афферентные) нейроны, которые воспринимают сигналы из внешней или внутренней среды;
- ассоциативные (промежуточные, вставочные) нейроны, которые связывают разные нервные клетки друг с другом;
- двигательные (эффекторные) нейроны, которые передают нисходящие влияния от вышерасположенных отделов ЦНС к нижерасположенным или из ЦНС к рабочим органам (эффекторам).



А – сенсорный; Б – вставочный; В – эффекторный; 1 – дендриты;
2 – тело (сoma) нейронов; 3 – аксоны.

Рисунок 2 – Функциональные типы нейронов (схема)

Чувствительные (афферентные) нейроны (рисунок 2) проводят возбуждение от рецепторов в центральную нервную систему. Тела этих нейронов расположены вне ЦНС и находятся в спинномозговых или черепно-мозговых ганглиях.

Данные нейроны отличаются от других наличием двух длинных отростков: собственно аксона, по которому возбуждение передается от тела нервной клетки в центры спинного мозга или мозгового ствола, и аксоноподобного дендрита, уходящего на периферию в виде афферентного волокна и ветвящегося там на чувствительные нервные окончания – рецепторы.

К рецепторным нейронам относятся также некоторые нейроны в центральной нервной системе, которые получают возбуждение не непосредственно от рецепторов, а через другие, истинно рецепторные нейроны (например, нейроны зрительных бугров).

Ассоциативные (промежуточные, контактные нейроны, вставочные, интернейроны) образуют самую многочисленную группу нейронов. Они имеют более мелкий размер, звездчатую форму и аксоны с многочисленными разветвлениями и расположены в сером веществе мозга.

Эти нейроны осуществляют связь между разными нейронами, например, афферентным и двигательным в пределах одного сегмента мозга или между соседними сегментами. Их отростки не выходят за пределы ЦНС. По характеру вызываемого ими эффекта вставочные нейроны подразделяют на возбуждающие и тормозящие.

Двигательные (эфферентные, эффекторные (от лат. *Effectus* – действие)) нейроны расположены в ЦНС. Их аксоны участвуют в передаче нисходящих влияний от вышерасположенных участков мозга к нижерасположенным или из ЦНС к рабочим органам - эффекторам.

Те эфферентные нейроны, которые посылают импульсы к скелетным мышцам, называются мотонейронами. Их тела лежат в вентральных рогах спинного мозга, в продолговатом и среднем мозге. Имеются двигательные нейроны и в вегетативной нервной системе. Их тела лежат вне ЦНС - в периферических ганглиях. Особенности этих нейронов являются разветвленная сеть дендритов и один длинный аксон.

Воспринимающей частью нейрона служат в основном дендриты, на которых имеется рецепторная мембрана. Возбуждение проходит по нейрону в одном направлении - от дендритов к соме и аксону.

Нейроны существенно различаются по форме (пирамидные, круглые, звездчатые, овальные), размером (от 5 до 150 мкм), по количеству отростков.

Нейроны могут соединяться один с другим, формируя биологические нейронные сети. На основании числа и расположения дендритов и аксона нейроны делятся на безаксонные, униполярные нейроны, псевдоуниполярные нейроны, биполярные нейроны и мультиполярные (много дендритных стволов, обычно эфферентные) нейроны (рисунок 3).

Безаксонные нейроны – небольшие клетки, сгруппированы вблизи спинного мозга в межпозвоночных ганглиях, не имеющие анатомических признаков деления отростков на дендриты и аксоны. Все отростки у клетки очень похожи. Функциональное назначение безаксонных нейронов слабо изучено.

Униполярные нейроны – нейроны с одним отростком, присутствуют, например, в сенсорном ядре тройничного нерва в среднем мозге. Многие морфологи считают, что униполярные нейроны в теле человека и высших позвоночных не встречаются.

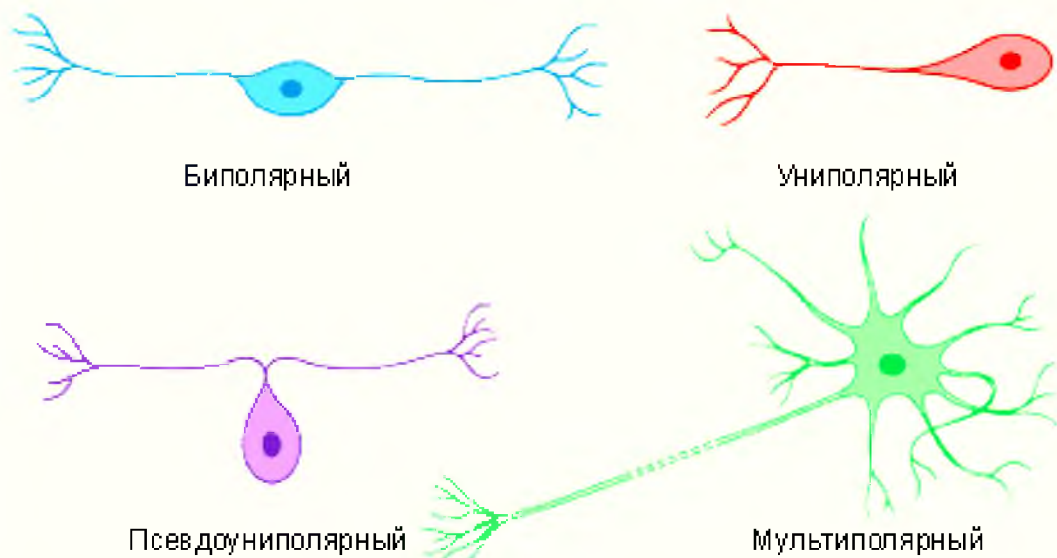


Рисунок 3 – Типы нейронов по числу и расположению отростков

Биполярные нейроны – нейроны, имеющие один аксон и один дендрит, расположенные в специализированных сенсорных органах - сетчатке глаза, обонятельном эпителии и луковице, слуховом и вестибулярном ганглиях.

Мультиполярные нейроны – нейроны с одним аксоном и несколькими дендритами. Данный вид нервных клеток преобладает в центральной нервной системе.

Псевдоуниполярные нейроны – являются уникальными в своем роде. От тела отходит один отросток, который сразу же Т-образно делится. Весь этот единый тракт покрыт миелиновой оболочкой и структурно представляет собой аксон, хотя по одной из ветвей возбуждение идет не от, а к телу нейрона. Структурно дендритами являются разветвления на конце этого (периферического) отростка. Триггерной зоной является начало этого разветвления (то есть находится вне тела клетки). Такие нейроны встречаются в спинальных ганглиях.

Морфологическое строение нейронов многообразно.

При классификации нейронов применяют несколько принципов:

- учитывают размеры и форму тела нейрона;
- количество и характер ветвления отростков;
- длину аксона и наличие специализированных оболочек.

По форме клетки, нейроны могут быть сферическими, зернистыми, звездчатыми, пирамидными, грушевидными, веретеновидными, неправильными и т. д.

Размер тела нейрона варьирует от 5 мкм у малых зернистых клеток до 120-150 мкм у гигантских пирамидных нейронов.

Вопрос о делении нейронов в настоящее время остается дискуссионным. По одной из версий нейрон развивается из небольшой клетки-предшественницы, которая перестает делиться еще до того, как

выпустит свои отростки. Первым начинает расти аксон, а дендриты образуются позже. На конце развивающегося отростка нервной клетки появляется утолщение, которое прокладывает путь через окружающую ткань. Это утолщение называется конусом роста нервной клетки (рисунок 4).

Он состоит из уплощенной части отростка нервной клетки с множеством тонких шипиков.

Микрошипики имеют толщину от 0,1 до 0,2 мкм и могут достигать 50 мкм в длину, широкая и плоская область конуса роста имеет ширину и длину около 5 мкм, хотя форма ее может изменяться.

Промежутки между микрошипиками конуса роста покрыты складчатой мембраной. Микрошипики находятся в постоянном движении – некоторые втягиваются в конус роста, другие удлиняются, отклоняются в разные стороны, прикасаются к субстрату и могут прилипнуть к нему.

Конус роста заполнен мелкими, иногда соединенными друг с другом, мембранными пузырьками неправильной формы.

Под складчатыми участками мембраны и в шипиках находится плотная масса перепутанных актиновых филаментов. Конус роста содержит также митохондрии, микротрубочки и нейрофиламенты, аналогичные имеющимся в теле нейрона.

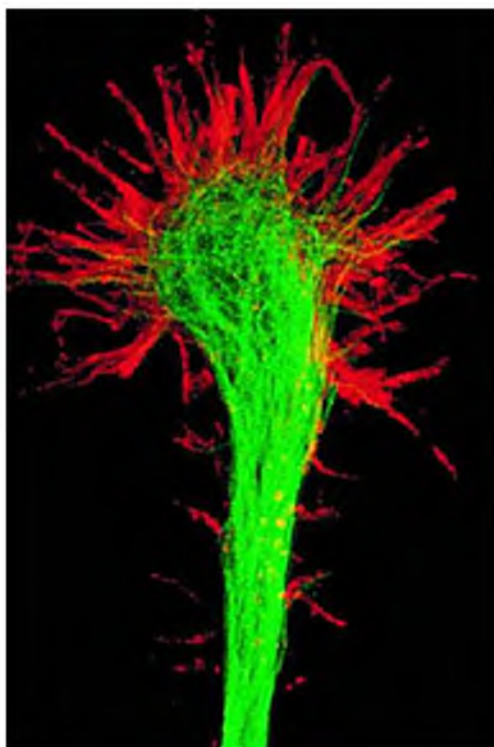


Рисунок 4 – Конус роста нейрона

Сложность и многообразие функций нервной системы определяются взаимодействием между нейронами. Это взаимодействие представляет собой набор различных сигналов, передаваемых между нейронами или мышцами и железами. Сигналы испускаются и распространяются с помощью ионов. Ионы генерируют электрический заряд (потенциал действия), который движется по телу нейрона.

Микротрубочки и нейрофиламенты удлиняются главным образом за счет добавления вновь синтезированных субъединиц у основания отростка нейрона. Они продвигаются со скоростью около миллиметра в сутки, что соответствует скорости медленного аксонного транспорта в зрелом нейроне. Поскольку примерно такова и средняя скорость продвижения конуса роста, возможно во время роста отростка нейрона в его дальнем конце не происходит ни сборки, ни разрушения микротрубочек и нейрофиламентов. Новый мембранный материал добавляется у окончания. Конус роста - это область быстрого экзоцитоза и эндоцитоза, о чем свидетельствует множество находящихся здесь пузырьков. Мелкие мембранные пузырьки переносятся по отростку нейрона от тела клетки к конусу роста с потоком быстрого аксонного транспорта. Мембранный материал, синтезируется в теле нейрона, переносится к конусу роста в виде пузырьков и включается здесь в плазматическую мембрану путем экзоцитоза, удлиняя таким образом отросток нервной клетки.

Росту аксонов и дендритов обычно предшествует фаза миграции нейронов, когда незрелые нейроны расселяются и находят себе постоянное место.

Свойства нейронов:

- Наличие трансмембранной разницы потенциалов (до 90 мВ), наружная поверхность электроположительна по отношению к внутренней поверхности.

- Очень высокая чувствительность к некоторым химическим веществам и электрическому току.

- Способность к нейросекреции, то есть к синтезу и выделению особых веществ (нейромедиаторов), в окружающую среду или синаптическую щель.

- Высокое энергопотребление, высокий уровень энергетических процессов, что обуславливает необходимость постоянного притока основных источников энергии – глюкозы и кислорода, необходимых для окисления.

Функции нейронов:

- Приемная функция (синапсы – точки контакта, от рецепторов и нейронов получают информацию в виде импульса).

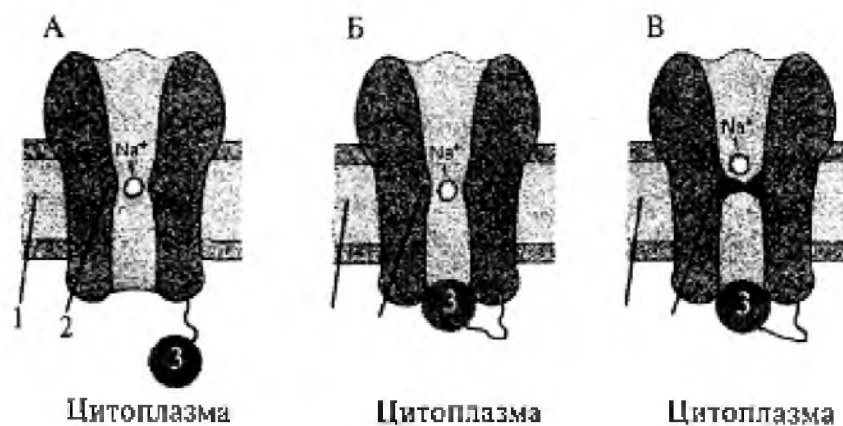
- Интегративная функция (обработка информации, в результате на выходе нейрона формируется сигнал, несущий информацию всех суммированных сигналов).

•Проводниковая функция (от тела нейрона по аксону идет информация в виде электрического тока к синапсу).

Передающая функция (нервный импульс, достигнув окончание аксона, который уже входит в структуру синапса, обуславливает выделение медиатора - непосредственного передатчика возбуждения к другому нейрону или исполнительному органу).

Благодаря постоянной работе насосных каналов концентрация натриевых ионов вне клетки примерно в 50 раз больше, чем в клетке, поэтому при открытии натриевых каналов ионы натрия устремляются в клетку, а ионы калия через открытые калиевые каналы начинают выходить из клетки. Для каждого типа ионов – натрия и калия – имеется свой собственный тип ионного канала. Движение ионов по этим каналам происходит по концентрационным градиентам, т.е. из места высокой концентрации в место с более низкой концентрацией.

В покое нейроне натриевые каналы мембраны закрыты и на мембране регистрируется потенциал покоя порядка – 70 мВ (отрицательность в цитоплазме). Если потенциал мембраны деполяризовать (уменьшить поляризацию мембраны) примерно на 10 мВ, натриевый ионный канал открывается (рисунок 5). В канале имеется своеобразная заслонка, которая реагирует на потенциал мембраны, открывая этот канал при достижении потенциала определенной величины. Такой канал называется потенциалзависимым. Как только канал открывается, в цитоплазму нейрона устремляются из межклеточной среды ионы натрия, которых там примерно в 50 раз больше, чем в цитоплазме. Такое движение ионов является следствием простого физического закона: ионы движутся по концентрационному градиенту.



А – канал закрыт; Б – канал открыт; В – канал инактивирован и закрыт; 1 – мембрана; 2 – потенциалзависимый канал; 3 – инактивирующая частица.

Рисунок 5 – Работа натриевого потенциалзависимого канала

Таким образом, в нейрон поступают ионы натрия, они заряжены положительно. Через мембрану будет протекать входящий ток ионов натрия, который будет смещать потенциал мембраны в сторону деполяризации, т.е. уменьшать поляризацию мембраны. Чем больше ионов натрия войдет в цитоплазму нейрона, тем больше его мембрана деполяризуется.

Потенциал на мембране будет увеличиваться, открывая все большее количество натриевых каналов. Но этот потенциал будет расти не бесконечно, а только до тех пор, пока не станет равным примерно + 55 мВ.

Этот потенциал соответствует присутствующим в нейроне и вне его концентрациям ионов натрия, поэтому его называют натриевым равновесным потенциалом. В покое мембрана имела потенциал – 70 мВ, тогда абсолютная амплитуда потенциала составит величину около 125 мВ. У клеток разного размера и типов этот потенциал может несколько отличаться, что связано с формой этих клеток (например, количеством отростков), а также с особенностями их мембран.

В покое клетка ведет себя как «калиевый электрод», а при возбуждении – как «натриевый электрод». Однако после того как потенциал на мембране достигнет своего максимального значения + 55 мВ, натриевый ионный канал со стороны, обращенной в цитоплазму, закупоривается специальной белковой молекулой. Это так называемая «натриевая инактивация» (рисунок 5); она наступает примерно через 0,5-1 мс и не зависит от потенциала на мембране.

Мембрана становится непроницаемой для натриевых ионов. Для того чтобы потенциал мембраны вернулся к исходному состоянию – состоянию покоя, необходимо, чтобы из клетки выходил ток положительных частиц.

Таковыми частицами в нейронах являются ионы калия. Они начинают выходить через открытые калиевые каналы. В клетке в состоянии покоя накапливаются ионы калия, поэтому при открывании калиевых каналов эти ионы покидают нейрон, возвращая мембранный потенциал к исходному уровню (уровню покоя).

В результате этих процессов мембрана нейрона возвращается к состоянию покоя (–70 мВ) и нейрон готовится к следующему акту возбуждения.

Таким образом, выражением возбуждения нейрона является генерация на мембране нейрона *потенциала действия*. Его длительность в нервных клетках составляет величину около 1/1000 с (1 мс). Описанная последовательность событий приведена на рисунке 6.



Рисунок 6 – Генерация потенциала действия при возбуждении нейрона

Как ясно из этого описания, возбуждение (потенциал действия) нейрона сменяется так называемым «покоем». Однако никакого покоя в этот период нет. Как уже указывалось выше, в мембране есть еще и насосные каналы, количество которых примерно в 10 раз больше ионных, и они постоянно работают, откачивая из цитоплазмы излишек ионов натрия и закачивая туда недостающие ионы калия. Благодаря неустанной работе этих каналов нейрон всегда готов к возбуждению. Описанный выше механизм возбуждения клетки (конечно, далеко не все клетки организма способны возбуждаться) в основных чертах одинаков не только в нейронах и мышечных клетках человека, но и в аналогичных клетках других организмов. Например, в нейронах моллюсков, червей, крыс и обезьян при возбуждении происходят описанные выше последовательности событий. Более того, конструкция мембран, включая каналы, также примерно одинакова у всех организмов.

Как уже указывалось, каналы представляют собой белковые молекулы, «прошивающие» мембрану (одна часть молекулы находится в цитоплазме, а другая во внеклеточной среде). Интересно, что эти белковые молекулы, образующие ионный или насосный каналы, не вечны, а постоянно заменяются на новые (примерно каждые несколько часов). Все это свидетельствует об очень большой динамичности структуры нейрона.

Синапсы

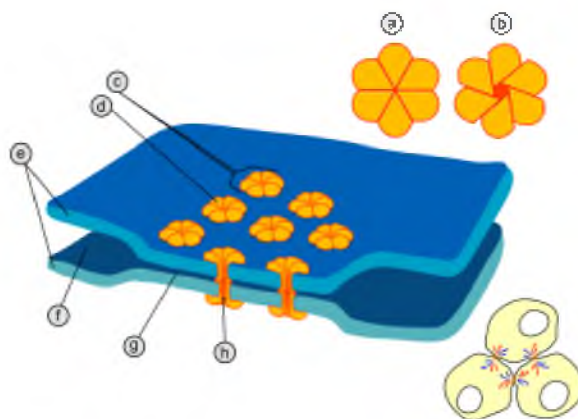
Синапс (греч. *συναψις*, от *συνάπτειν* – соединение, связь) – место контакта между двумя нейронами или между нейроном и получающей сигнал эффекторной клеткой. Служит для передачи нервного импульса между двумя клетками, причем в ходе синаптической передачи амплитуда и частота сигнала могут регулироваться. Передача импульсов осуществляется химическим путем с помощью медиаторов или электрическим путем, посредством прохождения ионов из одной клетки в

другую. Термин был введен в 1897 г. английским физиологом Чарльзом Шеррингтоном. Однако сам Шеррингтон утверждал, что получил идею этого термина в разговоре от физиолога Майкла Фостера. За исследования нервной системы, в том числе синаптической передачи, в 1906 году Нобелевскую премию получили Гольджи и Рамон-и-Кахаль. В 1921 году австрийский ученый О. Леви (O. Loewi) установил химическую природу передачи возбуждения через синапсы и роль в ней ацетилхолина. Он получил Нобелевскую премию в 1936 г. совместно с Г. Дейлом (H. Dale). В 1933 году советский ученый А. В. Кибяков установил роль адреналина в синаптической передаче. В 1970 году Б. Кац (B. Katz, Великобритания), У. фон Эйлер (U. v. Euler, Швеция) и Дж. Аксельрод (J. Axelrod, США) получили Нобелевскую премию за открытие роли норадреналина в синаптической передаче возбуждения.

По механизму передачи нервного импульса различают:

- химические синапсы – это места близкого прилегания двух нервных клеток, для передачи нервного импульса через которое клетка-источник выпускает в межклеточное пространство особое вещество, нейромедиатор, присутствие которого в синаптической щели возбуждает или затормаживает клетку-приемник.

- электрические синапсы (эффасы) – место более близкого прилегания пары клеток, где их мембраны соединяются с помощью особых белковых образований - коннексонов (каждый коннексон состоит из шести белковых субъединиц). Расстояние между мембранами клетки в электрическом синапсе – 3,5 нм (обычное межклеточное – 20 нм). Так как сопротивление внеклеточной жидкости мало (в данном случае), импульсы через синапс проходят не задерживаясь. Электрические синапсы обычно бывают возбуждающими.



а – коннексон в закрытом состоянии; б – коннексон в открытом состоянии; с – коннексон, встроенный в мембрану; d – мономер коннексина;
 е – плазматическая мембрана; f – межклеточное пространство; g – промежуток в 2-4 нанометра в электрическом синапсе;
 h – гидрофильный канал коннексона.

Рисунок 7 – Основные элементы электрического синапса (эффаса)

• смешанные синапсы – пресинаптический потенциал действия создает ток, который деполяризует постсинаптическую мембрану типичного химического синапса, где пре- и постсинаптические мембраны не плотно прилегают друг к другу. Таким образом, в этих синапсах химическая передача служит необходимым усиливающим механизмом.

Наиболее распространены химические синапсы. Для нервной системы млекопитающих электрические синапсы менее характерны, чем химические.

По местоположению и принадлежности структурам различают следующие типы синапсов:

- периферические;
- нервно-мышечные;
- нейросекреторные (аксо-вазальные);
- рецепторно-нейрональные;
- центральные;
- аксо-дендритические – с дендритами, в том числе аксо-шипиковые – с дендритными шипиками, выростами на дендритах;
- аксо-соматические – с телами нейронов;
- аксо-аксональные – между аксонами;
- дендро-дендритические – между дендритами.

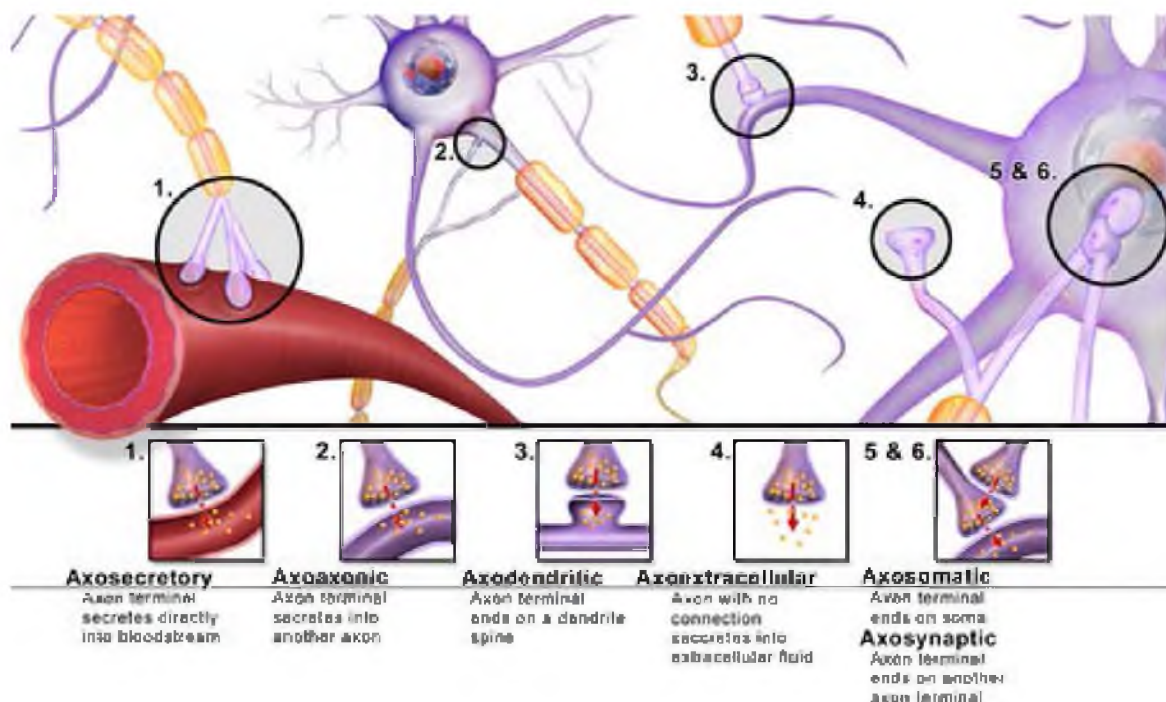


Рисунок 8 – Различные варианты расположения химических синапсов

По выделяемому нейромедиатору различают:

- аминергические, содержащие биогенные амины (например, серотонин, дофамин);

- адренергические, содержащие адреналин или норадреналин;
- холинергические, содержащие ацетилхолин;
- пуринергические, содержащие пурины;
- пептидергические, содержащие пептиды.

При этом в синапсе не всегда вырабатывается только один медиатор. Обычно основной медиатор выбрасывается вместе с другим, играющим роль модулятора.

По знаку действия синапса выделяют следующие типы синапсов:

- возбуждающие;
- тормозные.

Если первые способствуют возникновению возбуждения в постсинаптической клетке (в них в результате поступления импульса происходит деполяризация мембраны, которая может вызвать потенциал действия при определенных условиях), то вторые, напротив, прекращают или предотвращают его появление, препятствуют дальнейшему распространению импульса. Все определяется устройством ионного канала мембраны. Мембрана возбуждающих синапсов пропускает как ионы натрия, так и ионы калия. В этом случае мембрана нейрона деполяризуется. Мембрана тормозных синапсов пропускает только ионы хлора и гиперполяризуется. Очевидно, что если нейрон заторможен, потенциал мембраны увеличивается (гиперполяризация). Таким образом, нейрон благодаря воздействию через соответствующие синапсы может возбудиться или прекратить возбуждение, затормозиться. Все эти события происходят на соме и многочисленных отростках дендрита нейрона, на последних находится до нескольких тысяч тормозных и возбуждающих синапсов. Обычно тормозными являются глицинергические (медиатор – глицин) и ГАМК-ергические синапсы (медиатор – γ -аминомасляная кислота).

Тормозные синапсы бывают двух видов:

- 1) синапс, в пресинаптических окончаниях которого выделяется медиатор, гиперполяризующий постсинаптическую мембрану и вызывающий возникновение тормозного постсинаптического потенциала;
- 2) аксо-аксональный синапс, обеспечивающий пресинаптическое торможение.

В некоторых синапсах присутствует постсинаптическое уплотнение – электронно-плотная зона, состоящая из белков. По ее наличию или отсутствию выделяют синапсы асимметричные и симметричные. Известно, что все глутаматергические синапсы асимметричны, а ГАМК-ергические – симметричны.

В случаях, когда с постсинаптической мембраной контактирует несколько синаптических расширений, образуются множественные синапсы.

К специальным формам синапсов относятся шипиковые аппараты, в которых с синаптическим расширением контактируют короткие

одинокые или множественные выпячивания постсинаптической мембраны дендрита. Шипиковые аппараты значительно увеличивают количество синаптических контактов на нейроне и, следовательно, количество перерабатываемой информации. «Не-шипиковые» синапсы называются «сидячими». Например, сидячими являются все ГАМК-ергические синапсы.

Типичный синапс – аксо-дендритический химический. Такой синапс состоит из двух частей: пресинаптической, образованной булавовидно расширенным окончанием аксона передающей клетки, и постсинаптической, представленной контактирующим участком плазматической мембраны воспринимающей клетки (в данном случае – участком дендрита).

Между обеими частями имеется *синаптическая щель* – промежуток шириной 10-50 нм между постсинаптической и пресинаптической мембранами, края которой укреплены межклеточными контактами.

Часть аксолеммы булавовидного расширения, прилежащая к синаптической щели, называется *пресинаптической мембраной*. Участок цитолеммы воспринимающей клетки, ограничивающий синаптическую щель с противоположной стороны, называется *постсинаптической мембраной*, в химических синапсах она рельефна и содержит многочисленные рецепторы.

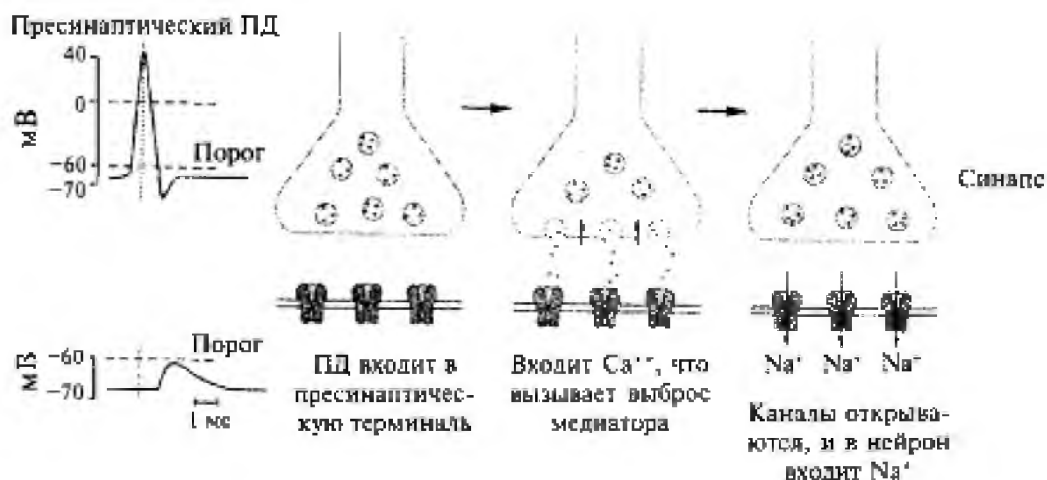


Рисунок 9 – Последовательность процессов при возбуждении синапса

В синаптическом расширении имеются мелкие везикулы, так называемые синаптические пузырьки, содержащие либо медиатор (вещество-посредник в передаче возбуждения), либо фермент, разрушающий этот медиатор. На постсинаптической, а часто и на пресинаптической мембранах присутствуют рецепторы к тому или иному медиатору. Рецепторы устроены уникально и связывают только один тип молекул. В некоторых описаниях указывается, что они подходят, как «ключ к замку».

При деполяризации пресинаптической терминали открываются потенциал-чувствительные кальциевые каналы, ионы кальция входят в пресинаптическую терминаль и запускают механизм слияния синаптических пузырьков с мембраной. В результате медиатор выходит в синаптическую щель и присоединяется к белкам-рецепторам постсинаптической мембраны, которые делятся на метаботропные и ионотропные. Первые связаны с G-белком и запускают каскад реакций внутриклеточной передачи сигнала. Вторые связаны с ионными каналами, которые открываются при связывании с ними нейромедиатора, что приводит к изменению мембранного потенциала. Медиатор действует в течение очень короткого времени, после чего разрушается специфическим ферментом. Например, в холинэргических синапсах фермент, разрушающий медиатор в синаптической щели, – ацетилхолинэстераза. Одновременно часть медиатора может перемещаться с помощью белков-переносчиков через постсинаптическую мембрану (прямой захват) и в обратном направлении через пресинаптическую мембрану (обратный захват). В ряде случаев медиатор также поглощается соседними клетками нейроглии.

Открыты два механизма высвобождения: с полным слиянием везикулы с плазмалеммой и так называемый «поцеловал и убежал» (англ. *kiss-and-run*), когда везикула соединяется с мембраной, и из нее в синаптическую щель выходят небольшие молекулы, а крупные остаются в везикуле. Второй механизм, предположительно, быстрее первого, с помощью него происходит синаптическая передача при высоком содержании ионов кальция в синаптической бляшке.

Следствием такой структуры синапса является одностороннее проведение нервного импульса. Существует так называемая синаптическая задержка – время, нужное для передачи нервного импульса. Ее длительность составляет 0,2-0,5 мс.

Так называемый «принцип Дейла» (один нейрон – один медиатор) признан ошибочным. Или, как иногда считают, он уточнен: из одного окончания клетки может выделяться не один, а несколько медиаторов, причем их набор постоянен для каждой отдельной клетки.

С помощью специальных ультрамикроскопических методик в последние годы был получен достаточно большой объем информации о детальной структуре синапсов. Так, на пресинаптической мембране была открыта упорядоченная структура кратероподобных углублений диаметром 10 нанометров, вдавленных внутрь. Сначала их именовали синаптопорами, но сейчас эти структуры называют местами присоединения везикул (МПВ). МПВ собраны в упорядоченные группы численностью по шесть отдельных углублений вокруг так называемых уплотненных выступлений. Таким образом, уплотненные выступления формируют правильные треугольные структуры на внутренней стороне пресинаптической мембраны, а МПВ – гексагональные, и являются

местами, где везикулы открываются и выбрасывают медиатор в синаптическую щель.

Распространенная до последнего времени в качестве объяснения механизма высвобождения медиатора из пресинапса, *гипотеза квантово-везикулярного экзоцитоза* (КВЭ) подразумевает, что «пакет», или квант, медиатора содержится в одной везикуле и высвобождается при экзоцитозе (при этом мембрана везикулы сливается с клеточной пресинаптической мембраной). Эта теория была долгое время превалирующей гипотезой - несмотря на то, что корреляция между уровнем высвобождения медиатора (или постсинаптическими потенциалами) и количеством везикул в пресинапсе отсутствует. Кроме того, гипотеза КВЭ имеет и другие существенные недостатки.

Физиологической основой именно квантованного высвобождения медиатора должно быть одинаковое количество этого медиатора в каждой везикуле. Гипотеза КВЭ в классическом виде не приспособлена к описанию эффектов квантов разного размера (или разного количества медиатора), которые могут быть высвобождены при одном акте экзоцитоза. При этом надо принять во внимание, что в одном и том же пресинаптическом бутоне могут наблюдаться везикулы разного размера; кроме того, не найдено корреляции между размером везикулы и количеством медиатора в ней (то есть его концентрация в везикулах тоже может быть разной). Более того, в денервированном нервно-мышечном синапсе шванновские клетки генерируют большее количество миниатюрных постсинаптических потенциалов, чем наблюдается в синапсе до денервации, несмотря на полное отсутствие в этих клетках пресинаптических везикул, локализованных в районе пресинаптического бутона.

Существуют существенные экспериментальные подтверждения того, что медиатор секретируется в синаптическую щель благодаря синхронной активации гексагональных групп МПВ (см. выше) и присоединенных к ним везикул, что стало основой для формулирования *гипотезы пороцитоза* (англ. *porocytosis*). Эта гипотеза базируется на наблюдении, что присоединенные к МПВ везикулы, при получении потенциала действия, синхронно сокращаются и при этом секретируют в синаптическую щель каждый раз одинаковое количество медиатора, высвобождая только часть содержимого каждой из шести везикул.

Большинство экспериментальных данных о функционировании моносинаптических межклеточных соединений получены благодаря исследованиям изолированных нервно-мышечных контактов. Как и в межнейронных, в нервно-мышечных синапсах МПВ формируют упорядоченные гексагональные структуры. Каждая из таких гексагональных структур может быть определена как «синаптомер» - то есть структура, которая является элементарной единицей в процессе секреции медиатора. Синаптомер содержит, кроме собственно поровых

углублений, протеиновые нитчатые структуры, содержащие линейно упорядоченные везикулы; существование аналогичных структур доказано и для синапсов в центральной нервной системе.

Как было сказано выше, пороцитозный механизм генерирует квант нейромедиатора, но без того, чтобы мембрана индивидуальной везикулы полностью сливалась с пресинаптической мембраной. Малый коэффициент вариации (менее 3 %) у величин постсинаптических потенциалов является индикатором того, что в единичном синапсе имеются не более 200 синаптомеров, каждый из которых секретирует один квант медиатора в ответ на один потенциал действия.

200 участков высвобождения (то есть синаптомеров, которые высвобождают медиатор), найденных на небольшом мышечном волокне, позволяют рассчитать максимальный квантовый лимит, равный одной области высвобождения на микрометр длины синаптического контакта, это наблюдение исключает возможность существования квантов медиатора, обеспечивающих передачу нервного сигнала, в объеме одной везикулы.

Сравнение недавно общепринятой гипотезы КВЭ с гипотезой пороцитоза может быть осуществлено посредством сравнения теоретического коэффициента вариации с опытным, рассчитанным для амплитуд постсинаптических электрических потенциалов, генерируемых в ответ на каждый отдельный выброс медиатора из пресинапса. Если принять, что процесс экзоцитоза проходит в небольшом синапсе, где содержится около 5 000 везикул (50 на каждый микрон длины синапса), постсинаптические потенциалы должны быть сгенерированы 50 случайно выбранными везикулами, что дает теоретический коэффициент вариации 14 %. Эта величина примерно в 5 раз больше, чем коэффициент вариации постсинаптических потенциалов, получаемых в опытах, таким образом, можно утверждать, что процесс экзоцитоза в синапсе не является случайным (не совпадает с распределением Пуассона) - что невозможно, если объяснять его в рамках гипотезы КВЭ, но вполне соответствует гипотезе пороцитоза. Дело в том, что гипотеза пороцитоза предполагает, что все связанные с пресинаптической мембраной везикулы выбрасывают медиатор одновременно; при этом постоянное количество медиатора, выбрасываемого в синаптическую щель в ответ на каждый потенциал действия (об устойчивости свидетельствует малый коэффициент вариации постсинаптических ответов), вполне может быть объяснено высвобождением малого объема медиатора большим количеством везикул – при этом чем больше везикул, участвующих в процессе, тем меньше становится коэффициент корреляции, хотя это и выглядит с точки зрения математической статистики несколько парадоксально.

2. АЦЕТИЛХОЛИН

Ацетилхолин (лат. *Acetylcholinum*), сокр. АЦХ – органическое соединение, четвертичное аммониевое основание, производное холина, нейромедиатор, осуществляющий нервно-мышечную передачу, а также основной нейромедиатор в парасимпатической нервной системе. В организме очень быстро разрушается специализированным ферментом – ацетилхолинэстеразой.

Ацетилхолин обнаружил в начале XX века Генри Дейл, когда работал со спорыньей. Уже в тот момент он заметил активность данного вещества, которое серьезно влияло на работу разных внутренних органов. В начале 20-х годов прошлого века австриец Отто Леви доказал, что ацетилхолин является медиатором в периферической нервной системе.

Гениальный эксперимент Отто Леви, за который он получил Нобелевскую премию, выглядел так. У него было две лягушки, и он из каждой лягушки извлек по сердцу. Дальше, соответственно, поместил первое сердце в сосуд с физиологическим раствором и подавал через блуждающий нерв возбуждение на это лягушачье сердце, и блуждающий нерв заставлял сердце биться реже. Затем Леви брал немного жидкости, окружающей это первое сердце, и наносил на второе сердце, и второе сердце тоже начинало биться реже. Данный эффект явился первым доказательством химической передачи сигнала в нервной системе, потому что из блуждающего нерва выделялось какое-то вещество и управляло работой сердца. Всего через несколько лет Леви идентифицировал данное вещество как ацетилхолин. Ацетилхолин в итоге оказался важнейшим медиатором периферической нервной системы и головного мозга.

Применяется ацетилхолин в качестве лекарственного вещества и для фармакологических исследований. Это соединение получают синтетическим путем в виде хлорида или другой соли.

Ацетилхолин является ацетильным производным четвертичного аммониевого соединения – холина. Образуется в нервных клетках человека и животных из холина в результате ферментативной реакции, под действием холин-ацетилтрансферазы происходит перенос ацетильной группы (CH_3CO^-) от ацетил-КоА на молекулу субстрата холина, с образованием кофермента А и АЦХ по уравнению реакции: ацетил-КоА + холин ацетилхолин + КоА-SH.

Ацетилхолин – это химически нестойкое вещество, которое в организме при участии специфического фермента холинэстеразы (ацетилхолинэстеразы) легко разрушается с образованием холина и уксусной кислоты. По физическим свойствам ацетилхолин представляет собой бесцветные кристаллы или белую кристаллическую массу. Расплывается на воздухе. Легко растворим в воде и спирте. При кипячении и длительном хранении растворы разлагаются.

Физиологическое холиномиметическое действие ацетилхолина обусловлено стимуляцией им терминальных мембран м- и н-холинорецепторов.

Ацетилхолин – это важнейший медиатор периферической нервной системы, и первая зона, где он крайне важен, – это нервно-мышечные синапсы. Это синапсы, которые образуют нервные клетки с клетками скелетных мышц (поперечно-полосатые мышечные клетки), и любое движение, любое сокращение любой – это выделение ацетилхолина. Размер самых больших нейронов – это менее одной десятой доли миллиметра. Но аксоны могут быть очень длинными, по ним бежит электрический импульс, вызывает выделение ацетилхолина, и, соответственно, ацетилхолин воздействует на мышечные клетки и запускает их сокращение.

Интересно, что, помимо ацетилхолина, на эти же рецепторы действует довольно известный токсин, который называется никотин, и никотин тоже способен запускать сокращение мышц. Необходимо отметить, что для организма человека, организма позвоночных, нужна довольно высокая концентрация никотина, чтобы возникло мышечное сокращение. Вообще никотин – это известный токсин, токсин табака, пасленового растения. Табаку данное вещество нужно для того, чтобы защищаться от травоядных, прежде всего от насекомых. И если колорадский жук поест листьев табака, его нервно-мышечные синапсы очень мощно активизируются, случится судорога и он уже больше никогда не будет есть табак. Эволюция растений формирует эти токсины, чтобы защищаться в первую очередь от насекомых, на млекопитающих они тоже действуют.

Рецепторы, которые работают в нервно-мышечных синапсах, называются никотиновые рецепторы, то есть на них влияет никотин, а также ацетилхолин. Помимо веществ, которые активируют работу рецепторов, есть вещества, блокирующие работу рецепторов. Так, никотин, активирующий рецепторы, называется агонистом этих рецепторов, а вещества, блокирующие работу рецепторов, называются антагонистами рецепторов.

Никотин работает в центральной нервной системе нормализующим образом, поэтому, если у курильщика, например, стресс, он курит для того, чтобы успокоиться, а если он с утра не может как следует проснуться и включиться в рабочий процесс, то, соответственно, он курит для того, чтобы активизировать свои нейронные сети. У подобных веществ, которые являются агонистами или антагонистами разных медиаторов, есть масса неприятных эффектов. Самый главный из них – привыкание и зависимость. И привыкание, и зависимость – это следствие самой логики работы синапса. Каждый синапс в центральной нервной системе врожденно знает, с какой активностью передавать сигналы. И никотин заставляет синапс работать активнее. Синапс через некоторое

время начинает на это реагировать и снижать свою собственную эффективность. Становится меньше рецепторов, меньше синтезируется медиатора. Перестает вырабатываться ацетилхолин, так как рецепторы перестраиваются на никотин.

Антагонистом никотиновых рецепторов, которые работают в нервно-мышечных синапсах, является, например, курарин – еще один растительный токсин, который производят тропические лианы, для того чтобы защищаться от насекомых. Но, соответственно, курарин, в отличие от никотина, будет вызывать не судороги, а, наоборот, паралич, остановку дыхания, поэтому аборигены Амазонии используют подобного рода токсины для охоты: мажут стрелы, и такая стрела, попав, например, в птицу или маленькую обезьяну, вызывает почти мгновенный паралич. И в клинике подобные вещества используются для того, чтобы в микродозах расслаблять мышечные волокна, мышечные сокращения. Такое действие нужно во время хирургических операций или при очень сильных спазмах. Так что любой токсин, если его разбавить, можно превратить в лекарственный препарат, и на этом базируется традиционная фармакология, которая действительно использует растительные яды очень эффективно и очень широко.

На рецепторы синапсов внутренних органов действует другой известный токсин, который называется мускарин. Это токсин мухомора. Он является агонистом тех рецепторов ацетилхолина, которые работают в парасимпатической нервной системе, и поэтому эти рецепторы называют мускариновыми.

Мускарин замедляет работу сердца, активирует желудочно-кишечный тракт. Растениям он нужен, чтобы защищаться от насекомых. Само название «мухомор» говорит о том, что вряд ли мускарин полезен для всяких членистоногих. Для всех этих рецепторов есть и антагонист, он называется атропин. Тоже довольно известный токсин, который содержат белена и белладонна. Он действует в направлении, противоположном ацетилхолину. Под влиянием атропина расширяются бронхи, расширяются зрачки (это, кстати, используется в клинике), сердце работает активнее, поэтому атропин входит в состав некоторых лекарственных смесей, которые оказывают кардиостимулирующее действие.

Периферическое мускариноподобное действие ацетилхолина проявляется в замедлении сердечных сокращений, расширении периферических кровеносных сосудов и понижении артериального давления, усилении перистальтики желудка и кишечника, сокращении мускулатуры бронхов, матки, желчного и мочевого пузыря, усилении секреции пищеварительных, бронхиальных, потовых и слезных желез. Миотический эффект связан с усилением сокращения круговой мышцы радужной оболочки, которая иннервируется постганглионарными холинергическими волокнами глазодвигательного нерва. Одновременно в

результате сокращения ресничной мышцы и расслабления цинновой связки ресничного пояса наступает спазм аккомодации.

Сужение зрачка, обусловленное действием ацетилхолина, сопровождается обычно понижением внутриглазного давления. Этот эффект частично объясняется тем, что при сужении зрачка и уплощении радужной оболочки расширяется шлеммов канал (венозный синус склеры) и фонтановы пространства (пространства радужно-роговичного угла), что обеспечивает лучший отток жидкости из внутренних сред глаза. Не исключено, что в понижении внутриглазного давления принимают участие и другие механизмы. В связи со способностью снижать внутриглазное давление вещества, действующие подобно ацетилхолину (холиномиметики, антихолинэстеразные препараты), имеют широкое применение для лечения глаукомы. Следует учитывать, что при введении этих препаратов в конъюнктивальный мешок они всасываются в кровь и, оказывая резорбтивное действие, могут вызвать характерные для этих препаратов побочные явления. Следует также иметь в виду, что длительное (в течение ряда лет) применение миотических веществ может иногда привести к развитию стойкого (необратимого) миоза, образованию задних синехий и другим осложнениям, а длительное применение в качестве миотиков антихолинэстеразных препаратов может способствовать развитию катаракты.

Ацетилхолину принадлежит также важная роль как медиатору ЦНС. Он участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга, при этом малые концентрации облегчают, а большие – тормозят синаптическую передачу. Изменения в обмене ацетилхолина приводят к грубому нарушению функций мозга. Недостаток его во многом определяет клиническую картину такого опасного нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера. Некоторые центральнодействующие антагонисты ацетилхолина (амизил) являются психотропными препаратами. Передозировка антагонистов ацетилхолина может вызвать нарушения высшей нервной деятельности (оказывать галлюциногенный эффект и др.). Антихолинэстеразное действие ряда ядов основано именно на способности вызывать накопление ацетилхолина в синаптических щелях, перевозбуждение холинэргических систем и более или менее быструю смерть (хлорофос, карбофос, зарин, зоман).

Для применения в медицинской практике и для экспериментальных исследований выпускается ацетилхолин-хлорид (лат. *Acetylcholini chloridum*). Как лекарственное средство ацетилхолин-хлорид широкого применения не имеет.

При приеме внутрь ацетилхолин очень быстро гидролизует и не всасывается со слизистых ЖКТ. При парентеральном введении оказывает быстрый, резкий и непродолжительный эффект (как и адреналин). Как и

другие четвертичные соединения, ацетилхолин плохо проникает из сосудистого русла через гематоэнцефалический барьер и не оказывает существенного влияния на ЦНС при внутривенном введении. Иногда в эксперименте ацетилхолином пользуются как сосудорасширяющим средством при спазмах периферических сосудов (эндартериит, перемежающаяся хромота, трофические расстройства в культях и т. д.), при спазмах артерий сетчатки. В редких случаях ацетилхолин вводили при атонии кишечника и мочевого пузыря. Ацетилхолин применялся также иногда для облегчения рентгенологической диагностики ахалазии пищевода.

С 1980-х годов ацетилхолин как лекарство в практической медицине не используется, так как существует большое количество синтетических холиномиметиков с более продолжительным и более адресным действием. Их назначают под кожу и внутримышечно в дозе (для взрослых) 0,05 г или 0,1 г. Инъекции в случае необходимости повторяют 2-3 раза в день. При инъекции следует убедиться, что игла не попала в вену. Внутривенное введение холиномиметиков не допускается из-за возможности резкого понижения артериального давления и остановки сердца.

При применении ацетилхолина следует учитывать, что он вызывает сужение венечных сосудов сердца. При передозировке могут наблюдаться резкое понижение артериального давления с брадикардией и нарушениями сердечного ритма, профузный пот, миоз, усиление перистальтики кишечника и другие явления. В этих случаях следует немедленно ввести в вену или под кожу 1 мл 0,1 % раствора атропина (при необходимости повторно) или другой холинолитический препарат.

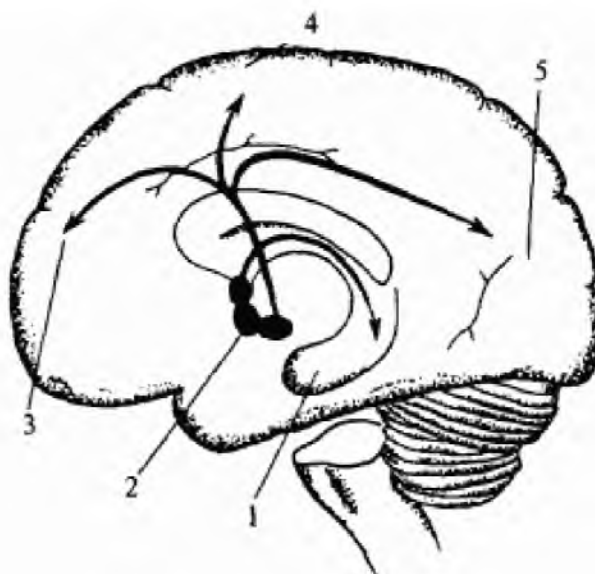
Образующийся в организме (эндогенный) ацетилхолин играет важную роль в процессах жизнедеятельности: он принимает участие в передаче нервного возбуждения в ЦНС, вегетативных узлах, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов. Ацетилхолин связан с функциями памяти. Снижение концентрации ацетилхолина в мозге при болезни Альцгеймера приводит к ослаблению памяти у пациентов. Ацетилхолин играет важную роль в засыпании и пробуждении. Пробуждение происходит при увеличении активности холинергических нейронов в базальных ядрах переднего мозга и стволе головного мозга.

Ацетилхолин вырабатывают нейроны базальных ядер, которые активируются во время концентрации внимания.

Ацетилхолин является химическим передатчиком (медиатором) нервного возбуждения; окончания нервных волокон, для которых он служит медиатором, называются холинергическими, а рецепторы, взаимодействующие с ним, называют холинорецепторами. Холинорецептор (по современной зарубежной терминологии – «холиноцептор») является сложной белковой макромолекулой (нуклеопротеидом), локализованной на внешней стороне

постсинаптической мембраны. При этом холинорецептор постганглионарных холинергических нервов (сердца, гладких мышц, желез) обозначают как м-холинорецепторы (мускариночувствительные), а расположенные в области ганглионарных синапсов и в соматических нервномышечных синапсах – как н-холинорецепторы (никотиночувствительные). Такое деление связано с особенностями реакций, возникающих при взаимодействии ацетилхолина с этими биохимическими системами: мускариноподобных в первом случае и никотиноподобных – во втором; м- и н-холинорецепторы находятся также в разных отделах ЦНС.

По современным данным, мускариночувствительные рецепторы делят на м1-, м2- и м3-рецепторы, которые по-разному распределяются в органах и разнородны по физиологическому значению.



1 – гиппокамп; 2 – базальное ядро; 3 – фронтальная кора;
4 – теменная кора; 5 – затылочная кора

Рисунок 10 – Ацетилхолинергические пути в головном мозге (схема)

Как правило, холинергические цепи в мозге определяют по присутствию фермента холинэстеразы. В головном мозге тела холинергических нейронов находятся в ядре перегородки, ядре диагонального пучка (Брока) и базальных ядрах.

Эти группы нейронов формируют фактически одну популяцию холинергических нейронов: ядро переднего мозга, *nucleus basalis* (оно расположено в базальной части переднего мозга) (рисунок 10).

Аксоны соответствующих нейронов проецируются к структурам переднего мозга, особенно в новую кору и гиппокамп. Здесь встречаются оба типа ацетилхолиновых рецепторов (мускариновые и никотиновые), хотя считается, что мускариновые рецепторы доминируют в более рострально расположенных мозговых структурах.

По данным последних лет, ацетилхолиновая система играет большую роль в процессах, связанных с высшими интегративными функциями, которые требуют участия памяти.

Например, установлено, что в мозге больных, умерших от болезни Альцгеймера, наблюдается массивная утрата холинергических нейронов в *nucleus basalis*.

Ацетилхолин не оказывает строгого избирательного действия на разновидности холинорецепторов. В той или другой степени он действует на м- и н-холинорецепторы и на подгруппы м-холинорецепторов. Периферическое никотиноподобное действие ацетилхолина связано с его участием в передаче нервных импульсов с преганглионарных волокон на постганглионарные в вегетативных узлах, а также с двигательных нервов – на поперечнополосатую мускулатуру.

В малых дозах он является физиологическим передатчиком нервного возбуждения, в больших дозах может вызвать стойкую деполяризацию в области синапсов и блокировать передачу возбуждения.

3. СЕРОТОНИН

Серотонин, *5-гидрокситриптамиин*, *5-НТ* – один из основных нейромедиаторов. По химическому строению серотонин относится к биогенным аминам, классу триптаминов. Серотонин часто называют «гормоном хорошего настроения» и «гормоном счастья».

В 1935 году итальянским фармакологом Витторио Эрспамером впервые было выделено вещество из слизистой желудочно-кишечного тракта, сокращающее гладкую мускулатуру. Некоторые считали, что это был всего лишь адреналин, но только через два года первооткрывателю удалось доказать, что этим веществом оказался ранее неизвестный амин. Эрспамер назвал полученное соединение «энтерамином». В 1948 году Морис Раппорт, Арда Грин и Ирвин Пейдж в Кливлендской клинике обнаружили сосудосуживающее вещество в сыворотке крови, которое называли «серотонином». Структура данного вещества, предложенная Морисом Раппортом, в 1951 году была подтверждена химическим синтезом. В 1952 году было доказано, что энтерамин и серотонин – одно и то же вещество. В 1953 году нейрофизиологам Ирвину Пейджу и Бетти Твэрег удалось обнаружить серотонин в головном мозге.

После открытия серотонина началось изучение его рецепторов. В 1957 г. Джон Гаддум провел ряд исследований, по итогам которых выяснилось, что серотониновые рецепторы неоднородны: способность серотонина сокращать гладкие мышцы блокировалась диэтиламидом d-лизергиновой кислоты (ЛСД – мощный галлюциноген и психотропный препарат – агонист серотонина в периферических тканях), а свойство возбуждать вегетативные нервные узлы предотвращалось морфином. Соответствующие рецепторы были названы «Д»- и «М»-серотониновыми рецепторами. В 90-х годах XX века с помощью методов молекулярной биологии удалось выяснить, что существует, по крайней мере, 14 видов серотониновых рецепторов, которые отвечают за разнообразные функции серотонина.

Серотонин образуется из аминокислоты триптофана путем ее последовательного 5-гидроксилирования ферментом 5-триптофангидроксилазой (в результате чего получается 5-гидрокситриптофан, 5-ГТ) и затем декарбоксилирования получившегося гидрокситриптофана ферментом триптофандекарбоксилазой. 5-триптофангидроксилаза синтезируется только в some серотонинергических нейронах, гидроксилирование происходит в присутствии ионов железа и кофактора птеридина.

Для синтеза серотонина абсолютно необходим солнечный свет. Именно поэтому в солнечные дни человек пребывает в хорошем настроении. Этим же процессом можно объяснить и общеизвестную зимнюю депрессию.

В работе Ронда Патрика и Брюса Эймса сказано, что витамин *D* регулирует переход триптофана в серотонин и взаимодействует с генетическими серотониновыми путями. Рецепторы серотонина представлены как метаботропными, так и ионотропными. Всего насчитывается семь типов таких рецепторов, 5-HT₁₋₇, причем 5-HT₃-рецептор – ионотропный, остальные – метаботропные, семидоменные, связанные с G-белками. Установлено сходство метаботропных 5-HT рецепторов с рецепторами норадреналина.

5-HT₁ тип, насчитывающий несколько подтипов: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, которые могут быть как пре-, так и постсинаптическими, подавляет аденилатциклазу; 5-HT₄ и 5-HT₇ – стимулируют; 5-HT₂, насчитывающий несколько подтипов: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, которые могут быть только постсинаптическими, активирует инозитолтрифосфат. 5-HT₅ также подавляет аденилатциклазу. Для некоторых типов рецепторов обнаружены эндогенные лиганды, помимо серотонина. Это, например, 5HT-модулин (Leu-Ser-Ala-Leu), эндогенный лиганд 1B и 1D пресинаптических рецепторов, индуктор тревожности и стресса.

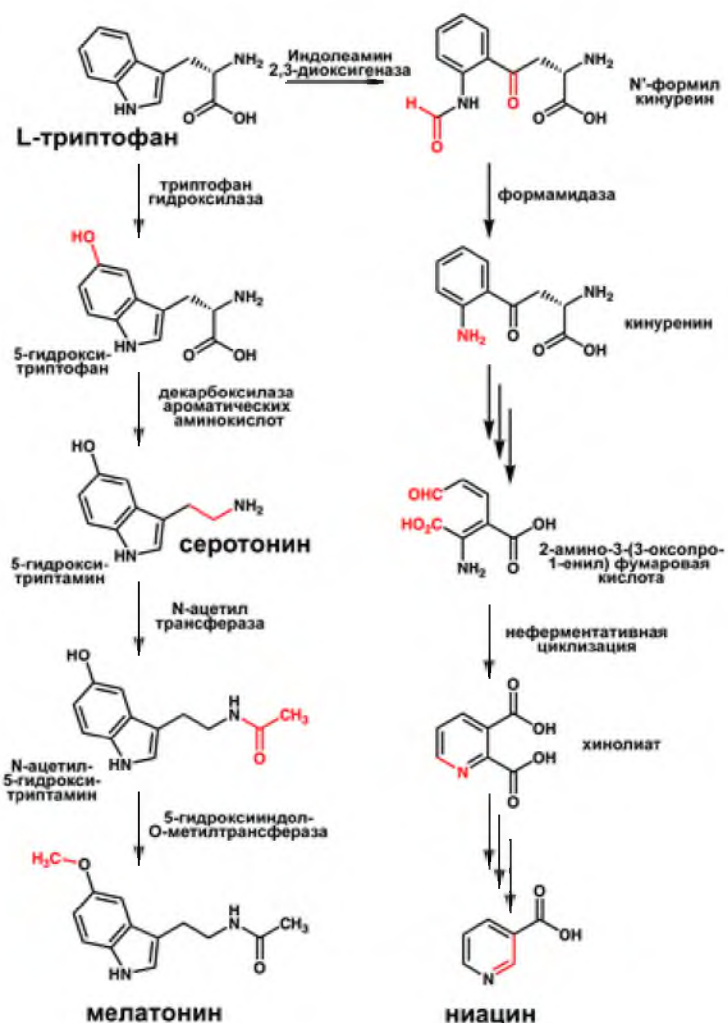


Рисунок 11 – Синтез серотонина (мелатонина, ниацина) из триптофана

Структура серотонина имеет сходство со структурой психоактивного вещества ЛСД. LSD-25 впервые получил 16 ноября 1938 года швейцарский химик Альберт Хофман в Базеле. ЛСД получил номер 25, так как был 25-м соединением, синтезированным из лизергиновой кислоты. Психотропные свойства этого соединения были обнаружены случайно 19 апреля 1943 года. ЛСД действует как агонист некоторых 5-HT рецепторов и ингибирует обратный захват серотонина, увеличивая его содержание.

В тот момент, когда ЛСД появилось, возникла идея о том, что данное соединение можно использовать для психотерапии, потому что идет растормаживание информационных потоков в коре больших полушарий, и человек может вспомнить какие-то события, которые случились с ним давным-давно, заново пережить эмоции. К сожалению, ничего не получилось и оказалось, что вред от галлюциногенов, даже используемых во время психотерапевтических сеансов, значительно превышает пользу. Идет очень сильное изменение структуры личности, мозг запоминает эти галлюцинации и потом может самопроизвольно неожиданно вернуться в эти галлюцинаторные состояния. В итоге в 1960-е годы ЛСД и подобные препараты стали запрещенными наркотиками.

Под действием фермента моноаминоксидазы (МАО) серотонин превращается в 5-гидроксииндолальдегид, который, в свою очередь, может обратимо превращаться в 5-гидрокситриптофол под действием алкогольдегидрогеназы. Необратимо 5-гидроксииндолальдегид под действием ацетальдегиддегидрогеназы превращается в 5-гидроксииндолуксусную кислоту, которая затем выводится с мочой и калом.

Если необходимо повысить активность серотонинового синапса, нужно мешать работать либо белкам-насосам (антидепрессанты – блокаторы обратного захвата), либо моноаминоксидазе (антидепрессанты – блокаторы МАО). И та, и другая группы препаратов используются в медицине. Блокаторы МАО являются более мощными антидепрессантами, и там существуют молекулы, которые вообще выключают МАО, и восстановление произойдет только через несколько дней. То есть однократный прием препарата позволяет на неделю изменить состояние человека.

Более мягкими и востребованными с точки зрения фармацевтического рынка являются мягкие антидепрессанты – блокаторы обратного захвата – флуоксетин и подобные ему соединения. Они используются тогда, когда депрессия небольшая, и в основном позиционируются как препараты, которые повышают уверенность человека в себе. Как правило, они используются хронически, то есть достаточно длительный курс. Это рецептурные препараты, и здесь врач должен внимательно проанализировать реакцию на разные соединения и выбрать именно тот антидепрессант, который подходит.

Серотонин является предшественником мелатонина, образующегося в эпифизе.

Также, превращаясь с помощью МАО в 5-гидроксииндол-3-ацетальдегид, он может под действием альдегидредуктазы превратиться в триптофол, а под действием ацетальдегидрогеназы-2 – в оксииндолуксусную кислоту (5-НИАА).

Серотонин может принимать участие в формировании эндогенных опиатов, вступая в реакцию с ацетальдегидом с образованием гармалола.

Существует определенное сходство в строении клеточных рецепторов к серотонину и норадреналину, подобие их транспортных клеточных систем. Известно также, что норадреналин ингибирует выброс серотонина. На их связи основано действие антидепрессанта миртазапина, который, блокируя α -2 рецепторы норадреналина, по принципу отрицательной обратной связи повышает содержание в синаптической щели и норадреналина, и серотонина (так как его ингибирование также тормозится) до нормы.

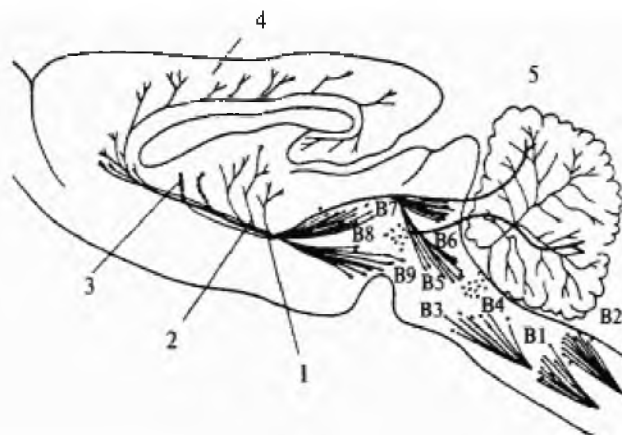
Физиологические функции серотонина чрезвычайно многообразны. Серотонин «руководит» очень многими функциями в организме. Например, очень интересны исследования его влияния на проявление боли.

Доктором Виллисом доказано, что при снижении серотонина повышается чувствительность болевой системы организма, то есть даже самое слабое раздражение отзывается сильной болью. Люди, которые легко переносят боль, – это люди, у которых активная серотониновая система, много серотонина и рецепторов к нему. Серотонин важен для того, чтобы блокировать слабые сенсорные потоки. Эта его функция проявляется в основном в коре больших полушарий, здесь серотонин помогает γ -аминомасляной кислоте, убирает лишние сигналы и позволяет лучше сконцентрироваться на главной задаче.

Еще одна известная функция серотонина связана с контролем отрицательных эмоций. Деятельность мозга построена так, что все время идет конкуренция между центрами положительных и отрицательных эмоций. Должен быть довольно точный баланс, паритет, потому что слишком эйфорический мозг – это тоже нехорошо, а мозг, в котором преобладают отрицательные эмоции, имеет депрессивные симптомы. Два важнейших медиатора – дофамин и норадреналин – усиливают активность центров положительных эмоций, а серотонин в основном подавляет центры отрицательных эмоций, которые расположены в заднем гипоталамусе, связаны с миндалиной (зона в глубине височных долей) или с островковой корой (центр на дне боковой борозды). Там серотонин способен контролировать отрицательные эмоции и не давать уходить в депрессивный статус.

Серотонин играет роль нейромедиатора в центральной нервной системе. Серотонинергические нейроны группируются в стволе мозга: в

варолиевом мосту и ядрах шва. От моста идут нисходящие проекции в спинной мозг, нейроны ядер шва дают восходящие проекции к мозжечку, лимбической системе, базальным ганглиям, коре (рисунок 12). При этом нейроны дорсального и медиального ядер шва дают аксоны, различающиеся морфологически, электрофизиологически, мишенями иннервации и чувствительностью к некоторым нейротоксичным агентам, например, метамфетамину.



B1-B9 – группы серотонинергических нейронов в области шва, аксоны которых проецируются на кору больших полушарий, гипоталамус и другие структуры; 1 – медиальный пучок переднего мозга; 2 – гипоталамус; 3 – хвостатое ядро; 4 – кора; 5 – мозжечок

Рисунок 12 – Серотонинергические пути в головном мозге крысы (схема)

Интерес к серотонину также был вызван в связи с проблемой сна. При разрушении ядер шва животные страдали бессонницей. Сходный эффект оказывали вещества, истощающие хранилище серотонина в мозге. Самая высокая концентрация серотонина обнаружена в эпифизе (*pineal gland*).

Синтезированный нейроном серотонин закачивается в везикулы. Этот процесс является протон-сопряженным транспортом. В везикулу с помощью протон-зависимой АТФазы закачиваются ионы H^+ . При выходе протонов по градиенту в везикулу поступают молекулы серотонина.

Далее, в ответ на деполяризацию терминали, серотонин выводится в синаптическую щель. Часть его участвует в передаче нервного импульса, воздействуя на клеточные рецепторы постсинаптической мембраны, а часть возвращается в пресинаптический нейрон с помощью обратного захвата. Ауторегуляция выхода серотонина обеспечивается путем активации пресинаптических 5-НТ рецепторов, запускающих каскад реакций, которые регулируют вход ионов кальция внутрь пресинаптической терминали.

Ионы кальция, в свою очередь, активируют фосфорилирование фермента 5-триптофангидроксилазы, обеспечивающей превращение

триптофана в серотонин, что приводит к усилению синтеза серотонина.

Обратный захват производится транспортером серотонина, двенадцатидоменным белком, производящим натрий-калий-сопряженный транспорт. Вернувшийся в клетку медиатор расщепляется с помощью моноаминоксидазы до 5-гидроксииндолилуксусной кислоты.

Химизм транспортных систем серотонина также подобен таковым норадреналина.

Серотонин облегчает двигательную активность, благодаря усилению секреции субстанции *P* в окончаниях сенсорных нейронов путем воздействия на ионотропные и метаботропные рецепторы.

Серотонин наряду с дофамином играет важную роль в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза.

Стимуляция серотонинергических путей, связывающих гипоталамус с гипофизом, вызывает увеличение секреции пролактина и некоторых других гормонов передней доли гипофиза – действие, противоположное эффектам стимуляции дофаминергических путей. Серотонин также участвует в регуляции сосудистого тонуса.

Избыток серотонина может быть потенциально опасен, вызывая последствия, известные как серотониновый синдром. Такая критическая концентрация серотонина зачастую является следствием параллельного применения антидепрессантов классов ингибиторов моноаминоксидазы и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Серотонин играет важную роль в процессах свертывания крови. Тромбоциты крови содержат значительные количества серотонина и обладают способностью захватывать и накапливать серотонин из плазмы крови.

Серотонин повышает функциональную активность тромбоцитов и их склонность к агрегации и образованию тромбов. Стимулируя специфические серотониновые рецепторы в печени, серотонин вызывает увеличение синтеза печенью факторов свертывания крови. Выделение серотонина из поврежденных тканей является одним из механизмов обеспечения свертывания крови по месту повреждения.

Серотонин участвует в процессах аллергии и воспаления. Он повышает проницаемость сосудов, усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, увеличивает содержание эозинофилов в крови, усиливает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение других медиаторов аллергии и воспаления.

Местное (например, внутримышечное) введение экзогенного серотонина вызывает сильную боль в месте введения. Предположительно серотонин наряду с гистамином и простагландинами, раздражая рецепторы в тканях, играет роль в возникновении болевой импульсации из места повреждения или воспаления.

Также большое количество серотонина производится в кишечнике. Серотонин играет важную роль в регуляции моторики и секреции в

желудочно-кишечном тракте, усиливая его перистальтику и секреторную активность. Кроме того, серотонин играет роль фактора роста для некоторых видов симбиотических микроорганизмов, усиливает бактериальный метаболизм в толстой кишке. Сами бактерии толстой кишки также вносят некоторый вклад в секрецию серотонина кишечником, поскольку многие виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан. При дисбактериозе и ряде других заболеваний толстой кишки продукция серотонина кишечником значительно снижается.

Массовое высвобождение серотонина из погибающих клеток слизистой желудка и кишечника при воздействии цитотоксических химиопрепаратов является одной из причин возникновения тошноты и рвоты, диареи при химиотерапии злокачественных опухолей. Аналогичное состояние бывает при некоторых злокачественных опухолях, эктопически продуцирующих серотонин.

Большое содержание серотонина также отмечается в матке. Серотонин играет роль в паракринной регуляции сократимости матки и маточных труб и в координации родов. Продукция серотонина в миометрии возрастает за несколько часов или дней до родов и еще больше увеличивается непосредственно в процессе родов. Также серотонин вовлечен в процесс овуляции – содержание серотонина (и ряда других биологически активных веществ) в фолликулярной жидкости увеличивается непосредственно перед разрывом фолликула, что, по-видимому, приводит к увеличению внутрифолликулярного давления.

Серотонин оказывает значительное влияние на процессы возбуждения и торможения в системе половых органов. Например, увеличение концентрации серотонина у мужчин задерживает наступление эякуляции.

Серотонин часто называют «гормоном счастья», он вырабатывается в организме в моменты экстаза, его уровень повышается во время эйфории и понижается во время депрессии. Для выработки серотонина обязательно нужен ультрафиолет, недостаток ультрафиолета в зимнее время года и является причиной столь распространенной сезонной депрессии.

На уровень серотонина в организме можно влиять:

- с помощью физических упражнений, изменения ритма и глубины дыхания;
- диетами;
- натуральными и химическими лекарственными препаратами;
- солнечным светом.

Чтобы вырабатывался серотонин, в организм обязательно должны поступать триптофан и глюкоза. Глюкоза стимулирует повышенный выход инсулина в кровь, который дает команду основным аминокислотам уйти из кровяного русла в депо, освобождая триптофану дорогу через

гематоэнцефалический барьер в мозг на выработку серотонина. Чтобы повысить уровень серотонина в плазме крови и, соответственно, в ЦНС, используются ингибиторы обратного захвата серотонина, например, сертралин.

Эти препараты способны угнетать захват серотонина и тем самым повышать его концентрацию. Все лекарства этого ряда являются рецептурными препаратами и подлежат использованию только по назначению врача.

Дефицит или ингибирование серотонинергической передачи, например вызванные снижением уровня серотонина в мозге, является одним из факторов формирования депрессивных состояний, навязчивых расстройств и тяжелых форм мигрени.

Гиперактивация серотониновых рецепторов (например, при приеме некоторых наркотиков) может привести к галлюцинациям. С хронически повышенным уровнем их активности может быть связано развитие шизофрении.

Накопление серотонина в ЦНС вследствие приема серотонинергических препаратов может приводить к возникновению серотонинового синдрома.

Пищевые продукты с повышенным содержанием триптофана (аминокислота, из которой образуется серотонин): молочные продукты (особенно сыр), финики, сливы, инжир, томаты, соя, черный шоколад, способствуют биосинтезу серотонина и часто улучшают настроение.

Они же могут быть причиной острых токсических реакций (серотониновый синдром), если употребляются в больших количествах на фоне лечения некоторыми группами антидепрессантов – ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС).

4. НОРАДРЕНАЛИН

Норадреналин, *норэпинефрин*, *L-1-(3,4-Диоксифенил)-2-аминоэтанол* – гормон мозгового вещества надпочечников и нейромедиатор. Относится к биогенным аминам, к группе катехоламинов.

Норадреналин является предшественником адреналина. По химическому строению норадреналин отличается от него отсутствием метильной группы у атома азота аминогруппы боковой цепи, его действие как гормона во многом синергично с действием адреналина. Однако адреналин – это гормон, а норадреналин преимущественно выполняет функции медиатора нервной системы.

Адреналин был выделен в самом конце XIX века и тут же его начали активно исследовать и применять в клинической практике. Позже был открыт норадреналин. Классические работы по их изучению выполнены под руководством англичанина Генри Дейла – одного из основателей современной фармакологии. В 1936 году Дейл получил Нобелевскую премию за открытие и описание механизмов химической передачи сигналов в нервной системе.

Норадреналин считается одним из важнейших «медиаторов бодрствования». Норадренергические проекции участвуют в восходящей ретикулярной активирующей системе.

Как адреналин, так и норадреналин образуются в организме из тирозина. Тирозин – одна из 20 аминокислот, входящих в состав белков пищи. Пища, богатая тирозином и его производными, активирует нервную систему и многие органы. В связи с этим, например, сыр острых сортов не рекомендуется есть на ночь (или, например, при приеме антидепрессантов).

Предшественником норадреналина является дофамин (он синтезируется из тирозина, который, в свою очередь – производное фенилаланина), который с помощью фермента дофамин-бета-гидроксилазы гидроксилируется (присоединяет ОН-группу) до норадреналина в везикулах синаптических окончаний. При этом норадреналин тормозит фермент, превращающий тирозин в предшественник дофамина, благодаря чему осуществляется саморегуляция его синтеза.

Выделяют α -1, α -2 и β -рецепторы к норадреналину. Каждая группа делится на подгруппы, различающиеся сродством к разным агонистам, антагонистам и, частично, функциями. α -1 и β -рецепторы могут быть только постсинаптическими и стимулируют аденилатциклазу, α -2 могут быть и пост-, и пресинаптическими, и тормозят аденилатциклазу. β -рецепторы стимулируют липолиз.

У норадреналина несколько путей деградации, обеспечивающихся двумя ферментами: моноаминоксидазой-A (МАО-A) и катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ). В конечном итоге норадреналин превращается

либо в 4-гидрокси-3-метоксифенилгликоль, либо в ванилилминдальную кислоту.

Норадреналин является медиатором как голубоватого пятна (*locus coeruleus*) ствола мозга, так и окончаний симпатической нервной системы. Количество норадренергических нейронов в ЦНС относительно невелико (несколько тысяч), но у них весьма широкое поле иннервации в головном мозге (рисунок 13). Аксоны этих нейронов широко распространяются в мозговом стволе, мозжечке, в больших полушариях. В продолговатом мозге крупное скопление норадренергических нейронов находится в вентролатеральном ядре ретикулярной формации. В промежуточном мозге (гипоталамусе) норадренергические нейроны наряду с дофаминергическими нейронами входят в состав гипоталамо-гипофизарной системы. Норадренергические нейроны в большом количестве содержатся в нервной периферической системе. Их тела лежат в симпатической цепочке и в некоторых интрамуральных ганглиях.

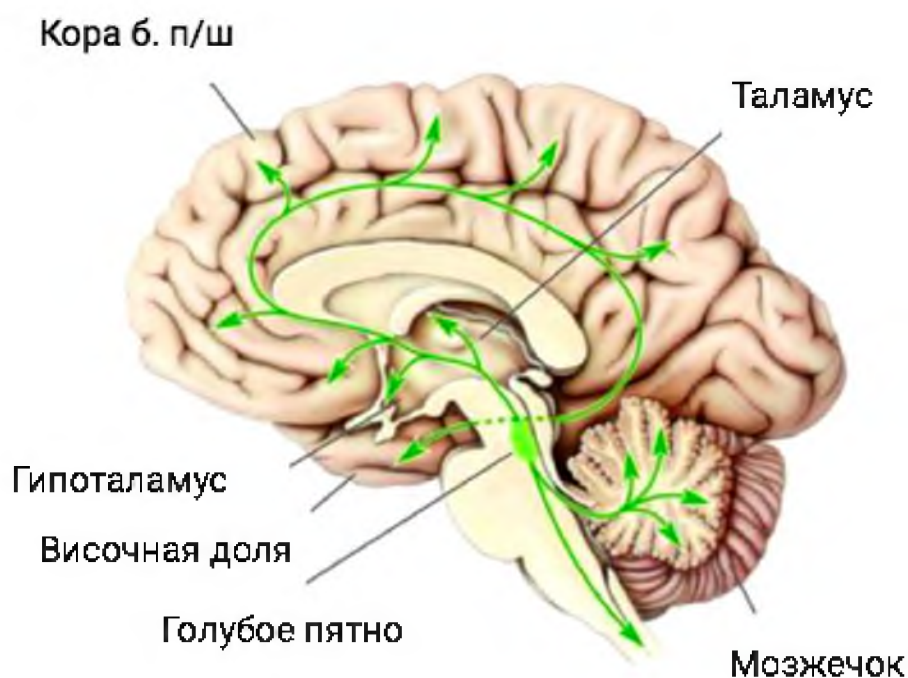


Рисунок 13

Схема норадренергической системы в головном мозге

Норадреналин является главным медиатором симпатической нервной системы. Он управляет внутренними органами во время стресса, физической и эмоциональной нагрузки, затрат энергии. Действие норадреналина связано с преимущественным влиянием на α -адренорецепторы. Норадреналин отличается от адреналина гораздо более сильным

- той ча

сосудосуживающим и прессорным действием, значительно меньшим стимулирующим влиянием на сокращения сердца, слабым действием на гладкую мускулатуру бронхов и кишечника, слабым влиянием на обмен веществ (отсутствием выраженного гипергликемического, липолитического и общего катаболического эффекта). Норадреналин в меньшей степени повышает потребность миокарда и других тканей в кислороде, чем адреналин.

Норадреналин принимает участие в регуляции артериального давления и периферического сосудистого сопротивления. Например, при переходе из лежачего положения в стоячее или сидячее уровень норадреналина в плазме крови в норме уже через минуту возрастает в несколько раз.

Норадреналин принимает участие в реализации реакций типа «бей или беги», но в меньшей степени, чем адреналин. Уровень норадреналина в крови повышается при стрессовых состояниях, шоке, травмах, кровопотерях, ожогах, при тревоге, страхе, нервном напряжении.

Один из важнейших эффектов симпатической нервной системы – активация внутренней области надпочечников, их мозгового вещества. Выделяющийся в результате адреналин (с небольшой добавкой норадреналина) функционирует как гормон. При этом важно, что на поверхности клеток-мишеней адренорецепторы присутствуют не только в зоне синапсов, но и во всех остальных областях. В итоге адреналин зачастую оказывается более значимым фактором, изменяющим активность самых разных органов и тканей, чем даже норадреналин. Адреналин также способен воздействовать на такие типы клеток, к которым вообще не подходят симпатические аксоны: эритроциты, клетки печени, жировой ткани и так далее.

Эффекты активации мозгового вещества надпочечников не только мощнее, но и продолжительнее влияний симпатической нервной системы. В итоге серьезный стресс обязательно включает в себя адреналиновый компонент. Избыточный хронический стресс создает в крови постоянно высокую концентрацию адреналина. Это способно привести не только к истощению организма, но и к ухудшающим здоровье нарушениям работы сердца, желудка, кишечника.

В норме очень быстро возникающие, но короткие симпатические эффекты норадреналина гармонично дополняются растянутым во времени эндокринным действием адреналина. В итоге мы имеем целостную реакцию организма, которая возникает при стрессе, нагрузке, эмоциях и приводит его системы в состояние готовности к оптимальному ответу.

В наиболее общем виде функцию норадреналина в ЦНС можно определить как психическое сопровождение стресса. При этом он влияет на общий уровень активности мозга, подвижность и сенсорное восприятие, эмоции, потребности, память.

Норадреналин участвует в создании определенного уровня активации бодрствующей ЦНС (за счет торможения центров сна). В результате, чем выше уровень стресса, тем мы активнее. Кроме того, на фоне сильных эмоциональных переживаний и раздумий хуже спится, вплоть до бессонницы. Далее норадреналин участвует в тормозной регуляции сенсорных потоков, что позволяет сосредоточиться на тех сигналах, которые наиболее значимы здесь и сейчас. Хорошо известно обезболивающее действие норадреналина, ярко проявляющееся при экстремальных ситуациях (стресс-вызванная анальгезия). Известно, что, находясь в состоянии аффекта, люди и животные способны не замечать даже серьезных травм и физических повреждений.

Кроме того, норадреналин вносит вклад в управление общим уровнем двигательной активности. Синапсы, формируемые нейронами голубого пятна, повышают подвижность, скорость шага и бега, выключая тормозные нейроны в моторных центрах. Именно этот компонент действия норадреналина приводит к тому, что при сильных эмоциях и стрессе «не сидится на месте».

Норадреналин участвует в процессах обучения и запоминания информации, протекающих в высших (корковых) зонах ЦНС. В этом случае активность влияний голубого пятна регулируется центрами положительного и отрицательного подкрепления мозга. Выделение норадреналина приводит к долговременным изменениям свойств синапсов в нейронных сетях коры больших полушарий и мозжечка. В итоге мы прочнее запоминаем программы, которые привели к успеху («положительное подкрепление»). Параллельно мозг блокирует неудачные программы, выполнение которых привело к появлению негативных эмоций («отрицательное подкрепление»). На фоне высокой активности голубого пятна человек и животные учатся, прежде всего, избегать неприятности и запоминать пути выхода из потенциально или реально опасных ситуаций. На фоне небольшого контролируемого стресса обучение проходит лучше. Однако слишком сильный стресс ухудшает качество запоминания.

Норадреналин важен для регуляции активности центров многих биологических потребностей и мотиваций. Эти центры расположены в таких областях мозга, как гипоталамус и миндалина. Влияя на них, норадреналин способен вызвать снижение уровня тревожности и рост проявлений агрессивности. Человек с высокой активностью голубого пятна зачастую обладает более выраженным холерическим темпераментом. В опасных ситуациях из пары «беги либо дерись» он чаще выбирает второй вариант. Его мозг нередко является более импульсивным в процессах принятия решений, в том числе более склонным к внезапным и даже неадекватным вспышкам агрессии.

Норадреналин ярко влияет на выраженность эмоциональных компонентов поведения. Это, прежде всего, позитивные эмоции,

возникающие в явно стрессовых условиях и соответствующие таким понятиям, как азарт, удовольствие от риска, радость победы. В зависимости от индивидуальной организации мозга значимость таких эмоций для конкретного человека может быть разной, но иногда очень большой.

В целом можно сказать, что, мало участвуя в проведении основных потоков нервных сигналов, норадреналин способен серьезно модулировать, перенаправлять эти потоки и в конечном итоге регулировать общее состояние ЦНС. Зная это, достаточно легко представить последствия как избыточной, так и недостаточной активности норадренергической системы. В первом случае мы можем столкнуться с гиперактивностью, психотическими и агрессивными проявлениями, во втором – с апатией, депрессией (из-за недобора положительных эмоций), ухудшением памяти. В первом случае могут оказаться необходимыми лекарства с нейролептическими свойствами, во втором – антидепрессанты. Обе названные группы препаратов способны влиять на активность голубого пятна. Впрочем, ситуация осложняется тем, что в регуляции уровня эмоций, помимо норадреналина, участвуют и другие медиаторы, прежде всего дофамин, серотонин и эндорфины.

Подавляющее большинство используемых в клинической практике агонистов и антагонистов адренорецепторов являются синтетическими препаратами. Они появились в результате работ с химически модифицированными молекулами адреналина и норадреналина. Известны, однако, и природные соединения, воздействующие на эту систему. Один из примеров – эфедрин, алкалоид небольшого голосеменного кустарника эфедры. Эфедрин действует как смешанный агонист α - и β -адренорецепторов. Он способен повысить артериальное давление, расширить бронхи, ослабить насморк, в связи с чем эфедрин довольно широко использовалась в народной медицине. В случае передозировки эфедрина проявляются его центральные эффекты: нервное возбуждение, измененное состояние сознания. Вот почему эфедрин в настоящее время рассматривается как наркотический препарат, а эфедра – как одно из растений, законодательно запрещенных для выращивания или сбора.

Закончив передачу сигнала, норадреналин слабо разрушается в межклеточной среде и в основном всасывается обратно в окончание аксона (пресинаптическое окончание). Обратный захват норадреналина осуществляется особыми белками-насосами. Попав в пресинаптическое окончание, норадреналин может повторно выделяться, вновь передавая сигнал. Но может и разлагаться с помощью фермента моноаминоксидазы (МАО). Важно, что МАО осуществляет и разложение упомянутых выше дофамина и серотонина. Соответственно, препараты – блокаторы МАО являются мощными антидепрессантами.

Фармакологи, начиная с Генри Дейла, ищут молекулярные «отмычки» к рецепторным белкам. Это вещества, похожие на норадреналин и адреналин (агонисты рецепторов), либо, напротив, мешающие норадреналину и адреналину влиять на клетку-мишень (антагонисты рецепторов). Направляя их действие на сердце, сосуды, бронхи, можно управлять давлением крови (таблетки), бороться с аллергической астмой (ингаляторы), лечить насморк («зажимать» капилляры носовой полости с помощью специальных капель) и так далее.

Особенно актуально использование антагонистов рецепторов норадреналина в случае гипертонии. Многие миллионы пожилых людей во всем мире ежедневно принимают такие препараты, защищающие их от инфарктов, инсультов, серьезно продлевающие жизнь и улучшающие ее качество.

До последней пары десятилетий исследования механизмов синаптической активности норадреналина в основном велись на экспериментальных животных. С появлением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) стало возможно напрямую увидеть, как эта система работает у человека при разных видах деятельности и эмоций.

Кардиотропное действие норадреналина связано со стимулирующим его влиянием на β -адренорецепторы сердца, однако β -адреностимулирующее действие маскируется рефлекторной брадикардией и повышением тонуса блуждающего нерва, вызванными повышением артериального давления.

Норадреналин вызывает увеличение сердечного выброса. Вследствие повышения артериального давления возрастает перфузионное давление в коронарных и мозговых артериях. Вместе с тем значительно возрастает периферическое сосудистое сопротивление и центральное венозное давление.

Фармакологическое действие норадреналина определяется с преимущественным влиянием на α -адренорецепторы (а именно на α_1 -адренорецепторы). Отличается от адреналина более сильным сосудосуживающим и прессорным действием, меньшим стимулирующим влиянием на сокращения сердца, слабым бронхолитическим эффектом, слабым влиянием на обмен веществ (отсутствие выраженного гипергликемического эффекта).

Применяют норадреналин для повышения артериального давления при остром его понижении вследствие хирургических вмешательств, травм, отравлений, сопровождающихся угнетением сосудодвигательных центров и т. п., а также для стабилизации артериального давления при оперативных вмешательствах на симпатической нервной системе после удаления феохромоцитомы и др.

5. ДОФАМИН

Дофамин (*допамин*, DA) – нейромедиатор, вырабатываемый в мозге, надпочечниках и почках животных и человека. По химической структуре дофамин относят к катехоламинам. Дофамин является биохимическим предшественником норадреналина и адреналина.

Дофамин известен с середины XX века. Это соединение, специфично связанное с мозгом, прежде всего с головным, в отличие, например, от ацетилхолина, норадреналина, которые активны в периферической нервной системе.

Дофамин является одним из химических факторов внутреннего подкрепления (ФВП) и служит важной частью «системы вознаграждения» мозга, поскольку вызывает чувство удовольствия (или удовлетворения), чем влияет на процессы мотивации и обучения. Дофамин естественным образом вырабатывается в больших количествах во время положительного, по субъективному представлению человека, опыта, например, секса, приема вкусной пищи, приятных телесных ощущений. Нейробиологические эксперименты показали, что даже воспоминания о поощрении могут увеличить уровень дофамина, поэтому данный нейромедиатор используется мозгом для оценки и мотивации, закрепляя важные для выживания и продолжения рода действия.

Дофамин (а также окситоцин) имеет важное значение и для формирования чувства любви, в том числе материнской. В экспериментах на серых полевках вида *Microtus ochrogaster*, для которого характерны моногамные семьи, было показано, что дофамин (в частности, действующий на D₂-рецепторы) лежит в основе чувства привязанности к партнеру и супружеской верности у этих грызунов. По-видимому, сходную роль дофамин играет и у человека.

Дофамин играет немаловажную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Активация дофаминергической передачи необходима при процессах переключения внимания человека с одного этапа когнитивной деятельности на другой. Таким образом, недостаточность дофаминергической передачи приводит к повышенной инертности больного, которая клинически проявляется замедленностью когнитивных процессов (брадифрения) и персеверациями. Данные нарушения являются наиболее типичными когнитивными симптомами болезней с дофаминергической недостаточностью – например, болезни Паркинсона. Дофамин участвует в процессах обучения; как показали германские нейробиологи (Klein и др., 2007) в эксперименте на людях, дофамин обеспечивает возможность эффективно учиться на своих ошибках, и нехватка дофамина может приводить к игнорированию негативного опыта.

Как и у большинства нейромедиаторов, у дофамина существуют синтетические аналоги, а также стимуляторы его выделения в мозге. В

частности, многие наркотики увеличивают выработку и высвобождение дофамина в мозге в 5-10 раз, что позволяет людям, которые их употребляют, получать чувство удовольствия искусственным образом. Так, амфетамин напрямую стимулирует выброс дофамина, воздействуя на механизм его транспортировки. Другие наркотики, например, кокаин и некоторые другие психостимуляторы, блокируют естественные механизмы обратного захвата дофамина, увеличивая его концентрацию в синаптическом пространстве. Морфий и никотин имитируют действие натуральных нейромедиаторов, а алкоголь блокирует действие антагонистов дофамина. Если пациент продолжает чрезмерно стимулировать свою «систему поощрения», постепенно мозг адаптируется к искусственно повышаемому уровню дофамина, производя меньше гормона и снижая количество рецепторов в «системе поощрения». Это один из факторов, побуждающих наркомана увеличивать дозу для получения прежнего эффекта. Дальнейшее развитие химической толерантности может постепенно привести к метаболическим нарушениям в головном мозге, а в долгосрочной перспективе потенциально нанести серьезный ущерб здоровью мозга.

Предшественником дофамина является L-тирозин (он синтезируется из фенилаланина), который гидроксилируется ферментом тирозингидроксилазой с образованием L-ДОФА, которая, в свою очередь, декарбоксилируется с помощью фермента L-ДОФА-декарбоксилазы и превращается в дофамин. Этот процесс происходит в цитоплазме нейрона.

Постсинаптические дофаминовые рецепторы относятся к семейству GPCR. Существует по меньшей мере пять различных подтипов дофаминовых рецепторов – D₁₋₅. Рецепторы D₁ и D₅ обладают довольно значительной гомологией и сопряжены с белком G_s, который стимулирует аденилатциклазу, вследствие чего их обычно рассматривают совместно как D₁-подобные рецепторы. Остальные рецепторы подсемейства подобны D₂ и сопряжены с G_i-белком, который ингибирует аденилатциклазу, вследствие чего их объединяют под общим названием D₂-подобные рецепторы. Таким образом, дофаминовые рецепторы играют роль модуляторов долгосрочной потенциации. Участие во «внутреннем подкреплении» принимают D₂ и D₄ рецепторы.

В больших концентрациях дофамин также стимулирует α- и β-адренорецепторы. Влияние на адренорецепторы связано не столько с прямой стимуляцией адренорецепторов, сколько со способностью дофамина высвобождать норадреналин из гранулярных пресинаптических депо, то есть оказывать не прямое адреномиметическое действие.

Синтезированный нейроном дофамин накапливается в дофаминовых везикулах («синаптическом пузырьке»). Этот процесс является протон-сопряженным транспортом. В везикулу с помощью протон-зависимой

АТФ-азы закачиваются ионы H^+ . При выходе протонов по градиенту концентрации, в везикулу поступают молекулы дофамина.

Далее дофамин выводится в синаптическую щель. Часть его участвует в передаче нервного импульса, воздействуя на клеточные D-рецепторы постсинаптической мембраны, а часть возвращается в пресинаптический нейрон с помощью обратного захвата. Ауторегуляция выхода дофамина обеспечивается D_2 и D_3 рецепторами на мембране пресинаптического нейрона. Обратный захват производится транспортером дофамина. Вернувшийся в клетку медиатор расщепляется с помощью моноаминоксидазы (МАО) и, далее, альдегиддегидрогеназы и катехол-О-метил-трансферазы до гомованилиновой кислоты.



Рисунок 14 Лабораторная крыса в специальном ящике нажимает рычаг (к голове животного прикреплены стимуляторы)

В фундаментальном исследовании 1954 года канадские ученые Джеймс Олдс и его коллега Питер Милнер обнаружили, что если имплантировать электроды в определенные участки мозга, особенно в средний узел переднего мозга, то крысу можно приучить нажимать рычаг в клетке, включающий стимуляцию низковольтными разрядами электричества (рисунок 14). Когда крысы научились стимулировать этот участок, они нажимали рычаг до тысячи раз в час. Это дало основание предположить, что стимулируется центр наслаждения.

Один из главных путей передачи нервных импульсов в этом участке мозга – дофаминовый, поэтому исследователи выдвинули версию, что главное химическое вещество, связанное с удовольствием, – это дофамин. В дальнейшем это предположение было подтверждено радионуклидными томографическими сканерами и открытием антипсихотиков (лекарственных средств, подавляющих продуктивные симптомы шизофрении).

Однако в 1997 году было показано, что дофамин играет более тонкую роль. В эксперименте Шульца у обезьяны создавали условный рефлекс по классической схеме Павлова: после светового сигнала в рот обезьяны впрыскивали сок. Было установлено, что:

1. Когда сок впрыскивали неожиданно (не предваряя его сигналом), активность дофаминовых нейронов увеличивалась.

2. На этапе обучения активность дофаминовых нейронов увеличивалась по-прежнему в ответ на впрыскивание сока.

3. Когда условный рефлекс был сформирован, активность дофаминовых нейронов увеличивалась после подачи сигнала (до впрыскивания сока). Само впрыскивание сока на активности этих нейронов больше не отражалось (что противоречит гипотезе, согласно которой дофамин связан просто с получением удовольствия).

4. Если в момент, когда ожидалось получение сока, сок не впрыскивали, активность дофаминовых нейронов снижалась.

Это позволило предположить, что дофамин участвует в формировании и закреплении условных рефлексов при положительном подкреплении и в гашении их, если подкрепление прекращается. Другими словами, если наше ожидание награды оправдывается, мозг сообщает нам об этом выработкой дофамина. Если же награда не последовала, снижение уровня дофамина сигнализирует, что модель разошлась с реальностью. В дальнейших работах показано, что активность дофаминовых нейронов хорошо описывается известной моделью обучения автоматов: действиям, быстрее приводящим к получению награды, приписывается большая ценность. Таким образом происходит обучение методом проб и ошибок.

Известно несколько дофаминовых ядер, расположенных в мозге. Это дугообразное ядро (*nucleus arcuatus*), дающее свои отростки в срединное возвышение гипоталамуса. Дофаминовые нейроны черной субстанции посылают аксоны в стриатум (хвостатое и чечевицеобразное ядро). Нейроны, находящиеся в области вентральной покрышки, дают проекции к лимбическим структурам и коре.

Данный блок дофаминовой системы связан с регуляцией двигательной активности: от того, насколько много дофамина выделяет черная субстанция, во многом зависит, насколько человек физически активен, моторен, любит двигаться, охотно перемещается. Люди с активной черной субстанцией с удовольствием занимаются спортом, танцуют и вообще перемещаются в пространстве. Люди, у которых черная субстанция не очень активна (а это в основном зависит от генетического кода), соответственно, более ленивы и не получают столько удовольствия от физических упражнений, но они получают удовольствие от чего-то другого: от еды или новизны.

Аксоны черной субстанции в больших полушариях переходят в зону, называемую базальные ганглии. Это очень непростая область, находящаяся в глубине больших полушарий. В глубине больших полушарий есть крупные скопления нейронов, которые и образуют базальные ганглии. В них расположена масса анатомических структур: полосатое тело, бледный шар, скорлупа, ограда. Если в целом оценивать

базальные ганглии, то видно, что примерно 80 % нейронов в этой группе структур занимаются движениями. Именно на активность этих нейронов и влияет черная субстанция.

Остальные 20 % нейронов входят в другую систему, связанную с потребностями, мотивациями, эмоциями.

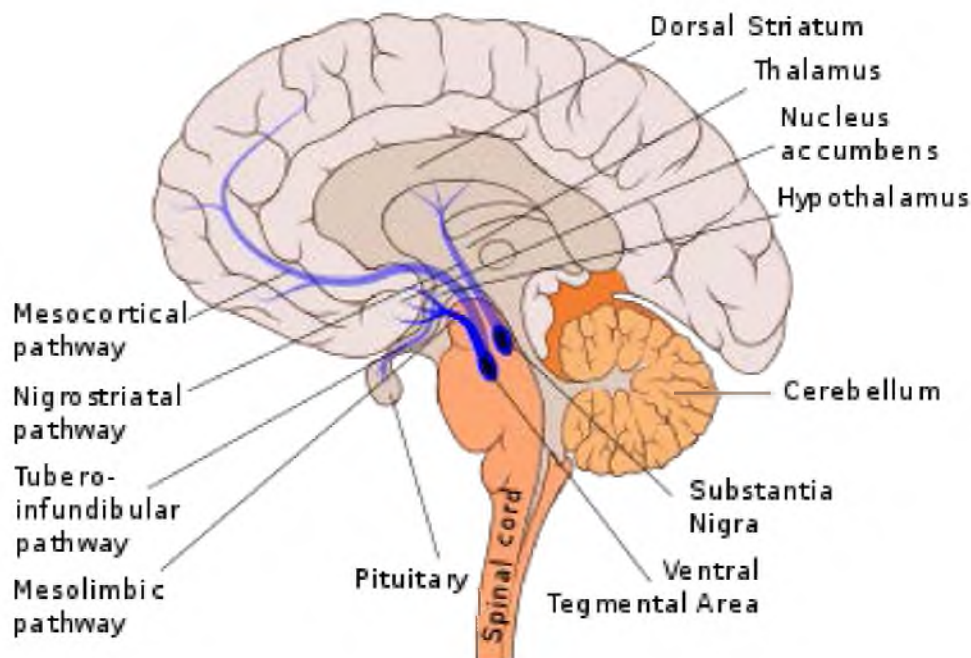


Рисунок 15 – Основные дофаминовые пути в головном мозге

Основными дофаминовыми путями являются:

- мезокортикальный путь (процессы мотивации и эмоциональные реакции);
- мезолимбический путь (продуцирование чувств удовольствия, ощущения награды и желания);
- nigroстриарный путь (двигательная активность, экстрапирамидная система).

Тела нейронов *nigroстриарного*, *мезокортикального* и *мезолимбического* трактов образуют комплекс нейронов черной субстанции и вентрального поля покрышки. Аксоны этих нейронов идут вначале в составе одного крупного тракта (медиального пучка переднего мозга), а далее расходятся в различные мозговые структуры. Некоторые авторы объединяют мезокортикальную и мезолимбическую подсистемы в единую систему, однако более обоснованно выделение мезокортикальной и мезолимбической подсистем соответственно проекциям в лобную кору и лимбические структуры мозга.

В экстрапирамидной системе дофамин играет роль стимулирующего нейромедиатора, способствующего повышению двигательной активности, уменьшению двигательной заторможенности и скованности, снижению гипертонуса мышц. Физиологическими антагонистами

дофамина в экстрапирамидной системе являются ацетилхолин и ГАМК.

Отдел мозга, называемый черной субстанцией (черным веществом), является важнейшей составной частью дофаминергической системы награды. Кроме того, он имеет ключевое значение для мотивации и эмоциональной регуляции материнского поведения. Вентральная часть покрышки среднего мозга, вентромедиальная часть префронтальной коры и миндалина, также относящиеся к дофаминергическим областям мозга, тоже играют очень важную роль в системе вознаграждения.

Выделяют также *тубероинфундибулярный путь* (лимбическая система-гипоталамус-гипофиз), *инцертоталамический*, *диенцефалостинальный* и *ретинальный* (иногда, вдобавок к этому, *перивентрикулярную* и *ольфакторную* системы). Данная дифференциация не является абсолютной, поскольку проекции дофаминергических нейронов разных трактов «перекрываются»; кроме того, в мозге отмечается и диффузное распределение дофаминергических элементов (отдельных клеток с отростками).

В гипоталамусе и гипофизе дофамин играет роль естественного тормозного нейромедиатора, угнетающего секрецию ряда гормонов. При этом угнетающее действие на секрецию разных гормонов реализуется при разных концентрациях дофамина, что обеспечивает высокую специфичность регуляции. Наиболее чувствительна к тормозящему действию дофаминергических сигналов секреция пролактина, в меньшей степени – секреция соматолиберина и соматотропина, в еще меньшей – секреция кортиколиберина и кортикотропина и в совсем малой степени – секреция тиролиберина и тиротропина. Секреция гонадотропинов и гонадолиберина не угнетается дофаминергическими сигналами.

Ввиду чувствительности некоторых гормональных подсистем к уровню дофамина препараты-дофаминомиметики, усиливающие его синтез, могут применяться в качестве терапии при гормональных заболеваниях. Например, дофаминомиметики назначают при гиперпролактинемии и при болезни Паркинсона.

Дофаминергические подсистемы находятся под контролем или сами контролируют норадренергические, серотонинергические, ГАМК-ергические, холинергические, мелатонинергические, глутаматергические, пептидергические системы. ГАМК-ергические и серотонинергические системы находятся в антагонистических отношениях с дофаминергической системой, а норадренергическая и дофаминергическая системы в различных функциональных состояниях функционируют однонаправленно: как в период бодрствования, так и в период сна. Взаимодействия дофаминергической и холинергической систем сложны, в условиях патологических процессов активность этих систем неоднозначна.

Дофамин обладает рядом физиологических свойств, характерных для адренергических веществ.

Дофамин вызывает повышение сопротивления периферических сосудов (менее сильное, чем под влиянием норадреналина). Он повышает систолическое артериальное давление в результате стимуляции α -адренорецепторов. Также дофамин увеличивает силу сердечных сокращений в результате стимуляции β -адренорецепторов. Увеличивается сердечный выброс. Частота сердечных сокращений увеличивается, но не так сильно, как под влиянием адреналина.

Потребность миокарда в кислороде под влиянием дофамина повышается, однако в результате увеличения коронарного кровотока обеспечивается повышенная доставка кислорода.

В результате специфического связывания с дофаминовыми рецепторами почек дофамин уменьшает сопротивление почечных сосудов, увеличивает в них кровоток и почечную фильтрацию. Наряду с этим повышается натрийурез. Происходит также расширение мезентериальных сосудов. Этим действием на почечные и мезентериальные сосуды дофамин отличается от других катехоламинов (норадреналина, адреналина и др.). Однако в больших концентрациях дофамин может вызывать сужение почечных сосудов.

Дофамин ингибирует также синтез альдостерона в коре надпочечников, понижает секрецию ренина почками, повышает секрецию простагландинов тканью почек.

Дофамин тормозит перистальтику желудка и кишечника, вызывает расслабление нижнего пищеводного сфинктера и усиливает желудочно-пищеводный и дуодено-желудочный рефлюкс. В ЦНС дофамин стимулирует хеморецепторы триггерной зоны и рвотного центра и тем самым принимает участие в осуществлении акта рвоты.

Через гематоэнцефалический барьер дофамин мало проникает, и повышение уровня дофамина в плазме крови оказывает малое влияние на функции ЦНС, за исключением действия на находящиеся вне гематоэнцефалического барьера участки, такие как триггерная зона.

Повышение уровня дофамина в плазме крови происходит при шоке, травмах, ожогах, кровопотере, стрессовых состояниях, при различных болевых синдромах, тревоге, страхе. Дофамин играет роль в адаптации организма к стрессовым ситуациям, травмам, кровопотере и др.

Также уровень дофамина в крови повышается при ухудшении кровоснабжения почек или при повышенном содержании ионов натрия, а также ангиотензина или альдостерона в плазме крови. По-видимому, это происходит вследствие повышения синтеза дофамина из ДОФА в ткани почек при их ишемии или при воздействии ангиотензина и альдостерона. Вероятно, этот физиологический механизм служит для коррекции ишемии почек и для противодействия гиперальдостеронемии и гипернатриемии.

Наиболее известными патологиями, связанными с дофамином, являются шизофрения и паркинсонизм, а также обсессивно-компульсивное расстройство. Различные независимые исследования показали, что многие лица, страдающие шизофренией, имеют повышенную дофаминергическую активность в некоторых структурах мозга, пониженную дофаминергическую активность в мезокортикальном пути и префронтальной коре.

Для лечения шизофрении применяются антипсихотики – препараты, которые блокируют рецепторы дофамина преимущественно D₂-типа и варьируются в степени аффинности к другим значимым нейромедиаторным рецепторам.

Типичные высокопотентные антипсихотики (такие, как галоперидол, трифтазин) в основном подавляют рецепторы D₂, а большинство атипичных антипсихотиков (например, клозапин, оланзапин) и типичные низкопотентные (такие, как аминазин) воздействуют одновременно на целый ряд нейромедиаторных рецепторов: дофамина, серотонина, гистамина, ацетилхолина и других.

Предполагается, что снижение уровня дофамина в мезокортикальном пути связано с негативными симптомами шизофрении (сглаживание аффекта, апатия, бедность речи, ангедония, уход из общества), а также с когнитивными расстройствами (дефициты внимания, рабочей памяти, исполнительных функций). Антипсихотическое действие нейролептиков, то есть их способность редуцировать продуктивные нарушения – бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение – связывают с угнетением дофаминергической передачи в мезолимбическом пути. Нейролептики также угнетают дофаминергическую передачу и в мезокортикальном пути, что при длительной терапии часто приводит к усилению негативных нарушений.

Длительная блокада нейролептиками дофаминовых рецепторов приводит к компенсаторным процессам; в связи с этим дофаминовая гипотеза шизофрении подвергается критике: утверждается, что чрезмерная активность в дофаминовой системе (увеличение концентрации дофамина, повышение чувствительности дофаминовых рецепторов или увеличение их плотности) может быть обусловлена не самой болезнью, а длительным применением нейролептиков.

Паркинсонизм связан с пониженным содержанием дофамина в нигростриарном пути. Наблюдается при разрушении черной субстанции, патологии D₁-подобных рецепторов. С угнетением дофаминергической передачи в нигростриарной системе связывают и развитие экстрапирамидных побочных эффектов при приеме антипсихотиков: лекарственного паркинсонизма, дистонии, акатизии, поздней дискинезии и др. Для лечения болезни Паркинсона часто используют агонисты дофаминовых рецепторов (то есть аналоги дофамина: прамипексол, бромокриптин, перголид и др.): на сегодняшний день это самая

многочисленная группа противопаркинсонических средств. Некоторые из антидепрессантов также обладают дофаминергической активностью.

Проблема в том, что нейроны черной субстанции оказались очень «нежными», то есть среди множества нейронов мозга клетки черной субстанции, пожалуй, наиболее подвержены нейродегенерации. С возрастом часть нейронов в этой области накапливает у себя в цитоплазме патологически неправильные белки (они называются паркины) и начинает выходить из строя.

По мере того как черная субстанция чувствует себя все хуже и хуже, поток дофамина в базальные ганглии становится все меньше, и довольно долго базальные ганглии с этим успешно борются, прежде всего наращивая количество дофаминовых рецепторов. В какой-то момент уже не хватает ресурса, и начинает проявляться паркинсоническая симптоматика: дрожание рук (тремор), появляется напряжение мышц (ригидность), человеку трудно запускать движения (акинезия). Это достаточно тяжелое двигательное расстройство, которое, естественно, пытаются лечить.

Основной препарат, здесь помогающий, – это как раз L-ДОФА, предшественник дофамина. Это вещество можно давать в виде таблеток, с его помощью можно достаточно долго помогать человеку с паркинсонизмом и купировать эту симптоматику, хотя, к сожалению, введение этого вещества не останавливает нейродегенерацию, то есть она продолжается, поэтому дозу приходится постоянно наращивать в течение десяти, пятнадцати, порой даже двадцати лет.

С нарушением дофаминергической системы связывают и такие расстройства, как ангедония, депрессия, деменция, патологическая агрессивность, фиксация патологических влечений, синдром персистирующей лактореи-аменореи, импотенция, акромегалия, синдром беспокойных ног и периодических движений в конечностях.

Снижение в результате мутаций количества дофаминовых рецепторов второго типа (D_2) в некоторых участках мозга повышает риск импульсивного поведения, алкогольной и наркотической зависимостей. Для людей с пониженным количеством D_2 -рецепторов характерен также повышенный риск ожирения (поскольку эти люди нередко склонны к обжорству), других вредных привычек – в частности, страсти к азартным играм.

Причиной того, что люди с пониженным количеством D_2 -рецепторов склонны к поиску экстремальных способов получения удовольствия от жизни, является, по всей видимости, нехватка положительных эмоций у этих людей; кроме того, причиной может являться сниженная способность этих людей учиться на собственных ошибках, делать правильные выводы из отрицательного опыта.

Аксоны вентральной покрышки идут в кору больших полушарий и в ту часть базальных ганглий, которая занимается потребностями,

мотивациями и эмоциями. Дофамин, вырабатываемый нейронами вентральной покрышки, в коре больших полушарий, во многом определяет скорость обработки информации и скорость мышления. Если много дофамина в этой системе и вентральная покрышка будет достаточно активна, то информационные процессы идут быстро, у человека быстрый мозг. Такие люди могут очень успешно заниматься математикой, программированием и вообще профессиями, связанными с абстрактным мышлением.

Этот же механизм дает положительные эмоции, связанные с новизной. Это очень важная составляющая психической жизни, потому что мозг очень любопытен и получение новой информации биологически очень важно: необходимо знать, что меняется в окружающем мире, оперативно эти изменения детектировать и анализировать.

Кроме того, это радует, и для человека, занимающегося наукой или искусством, это важнейшая составляющая психической жизни, потому что что-то сочинить или открыть радостно. Дофамин связан с положительными эмоциями, которые коррелируют с новизной, творчеством, юмором. Смех – это тоже выделение дофамина.

К сожалению, эта система тоже может работать не очень правильно. Если она работает слабо по каким-то причинам (в основном генетическим), то человек недобирает положительных эмоций, связанных с новизной, и это может быть одним из компонентов депрессии. Если эта система работает слишком сильно, то мышление может стать избыточно быстрым, дерганым, человек не может сосредоточиться и долго думать одну и ту же мысль.

Порой сенсорные системы начинают генерировать сигналы в тот момент, когда нет никаких реальных раздражителей. В пределе это выливается в симптоматику, которая называется шизофренией. К сожалению, шизофрения является весьма распространенным заболеванием: от 0,5 до 1% населения страдают этим заболеванием. В этом случае нужны препараты, ослабляющие активность дофаминовой системы. Такие препараты существуют, они относятся к группе нейролептиков и являются блокаторами дофаминовых рецепторов.

История нейролептиков начинается с вещества, которое называется аминазин. Аминазин – грубый нейролептик, воздействующий не только на все типы дофаминовых рецепторов, но и на рецепторы норадреналина. Тем не менее, аминазин в истории психиатрии стал важнейшим препаратом, с помощью которого впервые удалось на фармакологическом уровне купировать и тяжелую шизофрению, и тяжелые маниакальные расстройства.

В 1960-е годы стали создавать более избирательно действующие препараты, в основном блокирующие активность D₂-рецепторов.

Современные нейролептики являются именно блокаторами D₂-рецепторов разной степени эффективности, потому что более

востребованы препараты более мягкого действия. Легкая шизофрения встречается чаще, чем тяжелая, даже с точки зрения фармакологического рынка гораздо важнее производить легкие нейролептики: они имеют гораздо более широкую сферу распространения.

Основной мишенью действия нейролептических препаратов оказывается кора больших полушарий и та часть базальных ганглиев, которая связана с эмоциями, потребностями, мотивацией.

В базальных ганглиях есть две структуры: миндалина (она находится в глубине височных долей), а вторая структура – *nucleus accumbens* («прилежащее ядро прозрачной перегородки»).

Эти две структуры являются важнейшими мишенями для нейролептиков, а *nucleus accumbens* очень активно изучается как ключевой центр, связанный с генерацией положительных эмоций. Большинство информационных потоков, связанных с тем, что организм успешно выполнил какую-то деятельность: поел или избежал опасности, узнал что-то новое или успешно размножился, – идут через *nucleus accumbens*, и дальше сигналы от этой структуры, поднимаясь в кору больших полушарий, определяют процессы обучения и формирования памяти. Поэтому эта зона очень активно изучается, и дофамин в ней важнейший медиатор.

Если используются агонисты дофаминовых рецепторов, то можно получить активацию и процессов мышления, и центров положительных эмоций, в том числе *nucleus accumbens*.

Известны подобного рода препараты, они относятся к группе психомоторных стимуляторов. Классическим психомоторным стимулятором является амфетамин – вещество, открытое еще в начале XX века, прошедшее сложную историю. Его пытались использовать как препарат, вызывающий похудание, и как психомоторный стимулятор, и как спортивный допинг.

В настоящее время он является запрещенным наркотиком и одновременно иногда используется в клинике при тяжелых депрессиях. К этой же категории относится очень мощный и опасный наркотический препарат, который называется кокаин.

Он тоже очень сильно увеличивает активность дофаминовой системы и очень быстро вызывает формирование привыкания и зависимости, серьезно меняя состояние нейронных сетей и особенно центров положительных эмоций, например *nucleus accumbens*.

Со снижением уровня дофамина в подкорковых образованиях и передних отделах головного мозга связывают также процесс нормального старения.

По данным исследований, процесс старения проявляется уменьшением объема и массы головного мозга и уменьшением числа синаптических связей; кроме уменьшения числа церебральных рецепторов, имеет место и медиаторная церебральная недостаточность.

С возрастом уменьшается количество и плотность дофаминовых D₂-рецепторов стриатума, снижается концентрация дофамина в подкорковых образованиях головного мозга.

Клиническими проявлениями этих изменений являются обеднение мимики, некоторая общая замедленность, сгорбленная, старческая поза, укорочение длины шага.

«Дофамин-чувствительные» изменения отмечаются также в когнитивной сфере: с возрастом снижается быстрота реакции, становится труднее усваивать и реализовывать новую программу действия, снижается уровень внимания, объем оперативной памяти. При отсутствии органической патологии возрастные когнитивные изменения не приводят к дезадаптации пожилых людей и позволяют поддерживать привычный ритм социальной активности.

6. ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

Глутаминовая кислота (*2-аминопентандиовая кислота, глутамат*) – органическое соединение, алифатическая дикарбоновая аминокислота. В живых организмах глутаминовая кислота входит в состав белков, ряда низкомолекулярных веществ и в свободном виде. Глутаминовая кислота играет важную роль в азотистом обмене.

Глутаминовая кислота также является нейромедиаторной аминокислотой, одним из важных представителей класса «возбуждающих аминокислот». Связывание глутамата со специфическими рецепторами нейронов приводит к возбуждению последних.

Глутаминовая кислота относится к группе заменимых аминокислот и играет важную роль в организме. Ее содержание в организме составляет до 25 % от всех аминокислот.

Глутаминовая кислота представляет собой белое кристаллическое вещество, плохо растворимое в воде, этаноле, нерастворимое в ацетоне и диэтиловом эфире.

Глутамат (соль глутаминовой кислоты) – наиболее распространенный возбуждающий нейротрансмиттер в нервной системе позвоночных. Этим глутамат отличается, например, от ацетилхолина или норадреналина, потому что ацетилхолин и норадреналин в одних синапсах могут вызывать возбуждение, в других – торможение, у них более сложный алгоритм работы. А глутамат в этом смысле более прост и понятен, хотя к глутамату существует порядка 10 типов рецепторов, то есть чувствительных белков, на которые действует эта молекула, и разные рецепторы с разной скоростью и с разными параметрами проводят глутаматный сигнал.

В химических синапсах глутамат запасается в пресинаптических пузырьках (везикулах). Нервный импульс запускает высвобождение глутамата из пресинаптического нейрона. На постсинаптическом нейроне глутамат связывается с постсинаптическими рецепторами, такими, как, например, NMDA-рецепторы, и активирует их. Благодаря участию последних в синаптической пластичности глутамат вовлечен в такие когнитивные функции, как обучение и память. Одна из форм синаптической пластичности, называемая долговременной потенциацией, имеет место в глутаматергических синапсах гиппокампа, неокортекса и в других частях головного мозга. Глутамат участвует не только в классическом проведении нервного импульса от нейрона к нейрону, но и в объемной нейротрансмиссии, когда сигнал передается в соседние синапсы путем суммации глутамата, высвобожденного в соседних синапсах (так называемая экстрасинаптическая или объемная нейротрансмиссия). В дополнение к этому, глутамат играет важную роль в регуляции конусов роста и синаптогенеза в процессе развития головного мозга, как это было описано Марком Мэтсоном.

Транспортеры глутамата обнаружены на нейрональных мембранах и мембранах нейроглии. Они быстро удаляют глутамат из внеклеточного пространства. При повреждении мозга или заболеваниях они могут работать в противоположном направлении, вследствие чего глутамат может накапливаться снаружи клетки. Этот процесс приводит к поступлению большого количества ионов кальция в клетку через каналы NMDA-рецепторов, что, в свою очередь, вызывает повреждение и даже гибель клетки – что получило название эксайтотоксичности. Механизмы клеточной смерти при этом включают:

повреждение митохондрий избыточно высоким внутриклеточным кальцием;

Glu/Ca²⁺-опосредованной промоцией факторов транскрипции проапоптотических генов или снижением транскрипции анти-апоптотических генов.

Эксайтотоксичность, обусловленная повышенным высвобождением глутамата или его сниженным обратным захватом, возникает при ишемическом каскаде и ассоциирована с инсультом, а также наблюдается при таких заболеваниях, как боковой амиотрофический склероз, латеризм, аутизм, некоторые формы умственной отсталости, болезнь Альцгеймера. В противоположность этому, снижение высвобождения глутамата наблюдается при классической фенилкетонурии, приводящей к нарушению экспрессии глутаматных рецепторов. Глутаминовая кислота участвует в реализации эпилептического припадка. Микроинъекция глутаминовой кислоты в нейроны вызывает спонтанную деполяризацию, и этот паттерн напоминает пароксизмальную деполяризацию во время судорог. Эти изменения в эпилептическом очаге приводят к открытию вольтаж-зависимых кальциевых каналов, что снова стимулирует выброс глутамата и дальнейшую деполяризацию.

Эволюция растений нашла целый ряд токсинов, действующих на глутаматные рецепторы. Это защитные токсические механизмы, которые останавливают травоядных. Наиболее сильные растительные токсины связаны с водорослями, и именно токсины водорослей способны очень мощно влиять на глутаматные рецепторы мозга и вызывать тотальное возбуждение и судороги. Суперактивация глутаматных синапсов – это очень мощное возбуждение мозга, вызывающее судорожное состояние. Самая известная молекула в этом ряду – домоевая кислота, она синтезируется одноклеточными водорослями в западной части Тихого океана, на побережье, например, Канады, Калифорнии, Мексики. Отравление токсином этих водорослей весьма опасно. Это отравление иногда случается, потому, что одноклеточными водорослями питается зоопланктон, мелкие рачки или, например, двустворчатые моллюски, когда фильтруют воду, втягивают в себя эти водорослевые клетки, а дальше в мидии или устрице оказывается слишком высокая концентрация домоевой кислоты, и возникает серьезное отравление. Зарегистрированы

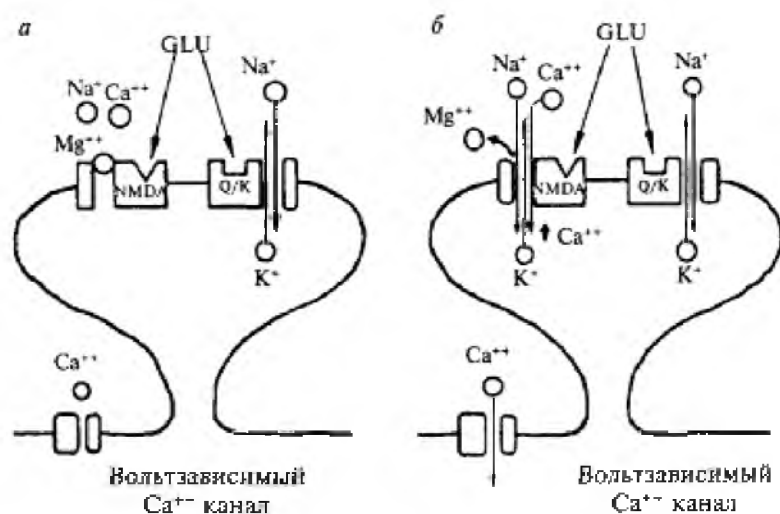
даже смертельные случаи среди людей. Они единичные, тем не менее, это говорит о мощи данного токсина. И весьма характерным является отравление домоевой кислотой в случае птиц. Если морские птицы, которые едят мелкую рыбешку, питающуюся зоопланктоном, слишком много получают домоевой кислоты, то возникает характерный психоз: чайки или пеликаны перестают бояться крупных объектов и, наоборот, на них нападают, то есть становятся агрессивными. Была целая эпидемия таких отравлений в начале 1960-х годов.

Роли глутаматной системы в настоящее время отводится большое место в патогенезе таких психических расстройств, как шизофрения и депрессия. Одной из наиболее активно изучаемых теорий этиопатогенеза шизофрении в настоящее время является гипотеза NMDA-рецепторной гипофункции: при применении антагонистов NMDA-рецепторов, таких, как фенциклидин, у здоровых добровольцев в эксперименте появляются симптомы шизофрении. В связи с этим предполагается, что гипофункция NMDA-рецепторов является одной из причин нарушений в дофаминергической передаче у больных шизофренией. Были также получены данные о том, что поражение NMDA-рецепторов иммунно-воспалительным механизмом («антиNMDA-рецепторный энцефалит») имеет клинику острой шизофрении.

Существуют ионотропные и метаботропные (mGluR₁₋₈) глутаматные рецепторы. Ионотропными рецепторами являются NMDA-рецепторы, AMPA-рецепторы и каинатные рецепторы.

Ионные каналы, активируемые квисгулатом и каинатом, подобны каналам, которые управляются никотиновыми рецепторами – они пропускают смесь катионов (Na^+ и K^+). Стимуляция NMDA-рецепторов имеет сложный характер активации: ионный ток, который переносится не только Na^+ и K^+ , но также Ca^{++} при открывании ионного канала рецептора, зависит от потенциала мембраны. Вольтазависимая природа этого канала определяется разной степенью его блокирования ионами Mg^{++} с учетом уровня мембранного потенциала. При потенциале покоя порядка – 75 мВ ионы Mg^{++} , которые преимущественно находятся в межклеточной среде, конкурируют с ионами Ca^{++} и Na^+ за соответствующие каналы мембраны. Вследствие того, что ион Mg^{++} не может пройти через пору, канал блокируется всякий раз, как попадает туда ион Mg^{++} . Это приводит к уменьшению времени открытого канала и проводимости мембраны. Если мембрану нейрона деполяризовать, то количество ионов Mg^{++} , которые закрывают ионный канал, снижается и через канал беспрепятственно могут проходить ионы Ca^{++} , Na^+ и K^+ . При редких стимуляциях (потенциал покоя изменяется мало) глутаматергического рецептора ВПСР возникает преимущественно за счет активации квисгулатных и каинатных рецепторов; вклад NMDA-рецепторов незначителен. При длительной деполяризации мембраны (ритмическая стимуляция) магниевый блок удаляется, и NMDA-каналы

начинают проводить ионы Ca^{++} , Na^+ и K^+ . Ионы Ca^{++} через вторичные посредники могут потенцировать (усиливать) минПСП, что может привести, например, к длительному увеличению синаптической проводимости, сохраняющейся часами и даже сутками (рисунок 16).



а – при небольшой и *б* – при высокой частоте синаптической активации. В случае *а* глутамат активирует как NMDA, так и квисглутантные/каинатные рецепторы, открываются каналы, пропускающие ионы Na^+ и K^+ . NMDA-каналы заблокированы Mg^{++} .

В случае *б* имеет место устойчивая деполяризация постсинаптической мембраны, ионы Mg^{++} покидают NMDA-каналы и они начинают пропускать ионы Ca^{++} , Na^+ и K^+ . Деполяризация может также активировать вольтзависимые кальциевые каналы.

Рисунок 16 – Ответ постсинаптической мембраны на активацию ее глутаматом (схема)

Эндогенные лиганды глутаматных рецепторов - глутаминовая кислота и аспарагиновая кислота. Для активации NMDA рецепторов также необходим глицин. Блокаторами NMDA-рецепторов являются PCP, кетамин и другие вещества. AMPA-рецепторы также блокируются CNQX, NBQX. Каиновая кислота является активатором каинатных рецепторов.

Наиболее изученные – так называемые NMDA-рецепторы. Эта аббревиатура расшифровывается как N-метил-D-аспартат. Этот рецептор реагирует на глутамат и NMDA. Для NMDA-рецептора характерно то, что он способен блокироваться ионом магния, и если к рецептору присоединен ион магния, то этот рецептор не функционирует. Синапс имеет рецепторы, но эти рецепторы выключены. Если по нейросети прошел какой-то сильный, значимый сигнал, то ионы магния (их еще называют магниевыми пробками) отрываются от NMDA-рецептора, и синапс начинает мгновенно работать в разы эффективнее. На уровне передачи информации это как раз и означает запись некоего следа памяти. В мозге есть структура

- гиппокамп

NMDA-рецепторами, и гиппокамп является, пожалуй, наиболее исследуемой с точки зрения механизмов памяти структурой.

NMDA-рецепторы, появление и уход магниевой пробки – это механизм кратковременной памяти, потому что пробка может уйти, а потом вернуться – тогда память стирается. Если формируется долговременная память, все гораздо сложнее, и работают другие типы глутаматных рецепторов, которые способны с мембраны нервной клетки передавать сигнал прямо на ядерную ДНК. Получив этот сигнал, ядерная ДНК запускает синтез дополнительных рецепторов в глутаминовой кислоте, и эти рецепторы встраиваются в синаптические мембраны, и синапс начинает работать эффективнее. Но это происходит уже не мгновенно, как в случае выбивания магниевой пробки, а требует нескольких часов, требует повторов. Но если это случилось, то надолго, и это основа долговременной памяти.

Фармакологи используют глутаматные рецепторы, для того чтобы влиять на различные функции мозга, в основном для понижения возбуждения нервной системы. Препарат кетамин работает как вещество для наркоза. При выходе из наркоза довольно часто возникают галлюцинации, поэтому кетамин относят еще и к препаратам галлюциногенного, психоделического действия. Но в фармакологии такое бывает: вещество, являющееся необходимейшим лекарственным препаратом, обладает побочными эффектами, которые в итоге приводят к тому, что нужно распространение и использование этого вещества очень жестко контролировать.

Еще одна молекула очень известна в связи с глутаматом – это мемантин, вещество, способное довольно мягко блокировать NMDA-рецепторы и в итоге понижать активность коры больших полушарий в самых разных зонах. Мемантин используется в довольно широком круге ситуаций. Его аптечное название – «Акатинол». Он используется для того, чтобы понижать тотальный уровень возбуждения, чтобы ослаблять вероятность эпилептических припадков, и, пожалуй, самое активное использование мемантина – это ситуации нейродегенерации и болезнь Альцгеймера.

При наличии глюкозы в митохондриях нервных окончаний происходит дезаминирование глутамина до глутамата при помощи фермента глутаминазы. Также при аэробном окислении глюкозы глутамат обратимо синтезируется из альфа-кетоглутарата (образуется в цикле Кребса) при помощи аминотрансферазы.

Синтезированный нейроном глутамат закачивается в везикулы. Этот процесс является протон-сопряженным транспортом. В везикулу с помощью протон-зависимой АТФазы закачиваются ионы H^+ . При выходе протонов по градиенту в везикулу поступают молекулы глутамата при помощи везикулярного транспортера глутамата (VGLUTs).

Глутамат выводится в синаптическую щель, откуда поступает в

астроциты, там трансаминируется до глутамина. Глутамин выводится снова в синаптическую щель и только тогда захватывается нейроном. По некоторым данным, глутамат напрямую путем обратного захвата не возвращается.

Дезаминирование глутамина до глутамата при помощи фермента глутаминазы приводит к образованию аммиака, который, в свою очередь, связывается со свободным протоном и экскретируется в просвет почечного канальца, приводя к снижению ацидоза. Превращение глутамата в α -кетоглутарат также происходит с образованием аммиака. Далее кетоглутарат распадается на воду и углекислый газ. Последние, при помощи карбоангидразы через угольную кислоту, превращаются в свободный протон и гидрокарбонат. Протон экскретируется в просвет почечного канальца за счет котранспорта с ионом натрия, а бикарбонат попадает в плазму.

В ЦНС находится порядка 10^6 глутаматергических нейронов. Тела нейронов лежат в коре головного мозга, обонятельной луковице, гиппокампе, черной субстанции, мозжечке. В спинном мозге – в первичных афферентах дорзальных корешков.

В ГАМКергических нейронах глутамат является предшественником тормозного медиатора, γ -аминомасляной кислоты, образующейся с помощью фермента глутаматдекарбоксилазы.

Глутаминовая кислота относится к условно незаменимым аминокислотам. Глутамат в норме синтезируется организмом. Присутствие в пище свободного глутамата придает ей так называемый «мясной» вкус, для чего глутамат используют как усилитель вкуса.

В промышленных масштабах глутаминовую кислоту получают путем микробиологического синтеза. В химически чистом виде она имеет вид белых или бесцветных кристаллов без запаха, имеющих кислый вкус, в воде кристаллы растворяются плохо. Для лучшей растворимости глутаминовую кислоту превращают в соль глутамат натрия.

Фармакологический препарат глутаминовой кислоты оказывает умеренное психостимулирующее, возбуждающее и отчасти ноотропное действие.

Глутаминовая кислота (пищевая добавка E620) и ее соли (глутамат натрия – E621, глутамат калия – E622, диглутамат кальция – E623, глутамат аммония – E624, глутамат магния – E625) используются как усилитель вкуса во многих пищевых продуктах.

Глутаминовую кислоту и ее соли добавляют в полуфабрикаты, различные продукты быстрого приготовления, кулинарные изделия, концентраты бульонов. Она придает пище приятный мясной вкус.

Вкусовая система очень чувствительна к глутамату. Это связано с тем, что глутамата много в белках. Эволюция вкусовой системы, настраиваясь на химический анализ пищи, именно глутамат выделила как признак белковой еды, потому что белок – это строительный материал

для тела. Точно так же глюкозу вкусовая система научилась очень хорошо детектировать, потому что глюкоза и подобные ей моносахариды – это главный источник энергии, а белок – главный строительный материал. Поэтому вкусовая система настроилась на идентификацию глутамата именно как сигнала о белковой пище, и наряду с кислым, сладким, соленым, горьким вкусами есть на языке чувствительные клетки, которые реагируют именно на глутамат. Называть глутамат усилителем вкуса не совсем правильно, потому, что у глутамата свой собственный вкус, который по значимости так же велик, как горькое, кислое, сладкое и соленое.

О существовании глутаматного вкуса известно уже более ста лет. Японские физиологи открыли этот эффект благодаря тому, что в японской и китайской кухне глутамат (в составе соевого соуса или соуса, который делается из морской капусты) используется очень давно. Соответственно, возник вопрос: почему они такие вкусные и почему вкус этот так отличается от стандартных вкусов? В дальнейшем были открыты глутаматные рецепторы, а потом глутамат уже стали использовать практически в чистом виде, для того чтобы добавлять в самую разную пищу.

В медицине применение глутаминовой кислоты оказывает незначительное психостимулирующее, возбуждающее и ноотропное действие, что используют в лечении ряда заболеваний нервной системы. В середине 20 века врачи рекомендовали применение глутаминовой кислоты внутрь в случае мышечно-дистрофических заболеваний. Также ее назначали спортсменам с целью увеличения мышечной массы.

Глутаминовая кислота используется в качестве хирального строительного блока в органическом синтезе, в частности, дегидратация глутаминовой кислоты приводит к ее лактаму – пироглутаминовой кислоте (5-оксопролину), которая является ключевым предшественником в синтезах неприродных аминокислот, гетероциклических соединений, биологически активных соединений и т. д.

7. ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА

γ-аминомасляная кислота (сокр. *ГАМК*, *GABA*) – органическое соединение, непротеиногенная аминокислота, важнейший тормозной нейромедиатор центральной нервной системы человека и других млекопитающих. Аминомасляная кислота является биогенным веществом. Содержится в ЦНС и принимает участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге.

Наличие ГАМК в ЦНС было обнаружено в середине 1950-х годов, в 1963 году осуществлен ее синтез (Krnjević K., Phillis J. W.). В конце 1960-х годов под названием «Гаммалон» ГАМК была предложена для применения в качестве лекарственного средства за рубежом, затем – под названием «Аминалон» – в России.

По экспериментальным данным, ГАМК при введении в организм плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, однако есть свидетельства того, что ГАМК транспортируется в мозг с помощью специфических мембранных транспортеров GAT2 и BGT-1.

В 2007 году была впервые описана ГАМКергическая система в эпителии дыхательных путей. Система активируется под воздействием аллергенов и может играть роль в механизмах астмы.

Другая ГАМКергическая система описана в яйцках, она может влиять на работу клеток Лейдига.

Исследователи больницы St. Michael (Торонто, Канада) установили в июле 2011 года, что ГАМК играет роль в предотвращении и, возможно, обратном развитии сахарного диабета у мышей.

ГАМК обнаружена в β-клетках поджелудочной железы в концентрациях, сопоставимых с таковыми в ЦНС. Секреция ГАМК в β-клетках происходит совместно с секрецией инсулина. ГАМК опосредованно ингибирует секрецию глюкагона, связанную с повышением концентрации глюкозы в крови.

ГАМК в виде пищевых добавок применяется при умственной отсталости, после инсульта и травм мозга, для лечения энцефалопатии и ДЦП. Нет достаточных доказательств эффективности таких препаратов.

γ-аминомасляная кислота выполняет в организме функцию ингибирующего медиатора центральной нервной системы. При выбросе ГАМК в синаптическую щель происходит активация ионных каналов ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов, приводящая к ингибированию нервного импульса. ГАМК находится в постоянной конкуренции с глутаматом. Глутамат – это главный возбуждающий медиатор, его в качестве медиатора используют примерно 40 % нейронов. ГАМК – главный тормоз для медиаторов, и его в качестве медиатора также используют примерно 40 % нервных клеток. Это приводит к паритету и тонкому равновесию возбуждения и торможения в мозге.

ГАМК синтезируется из L-глутаминовой кислоты в одну стадию ферментом декарбоксилазой, наличие которой является лимитирующим фактором этого медиатора (рисунок 17).

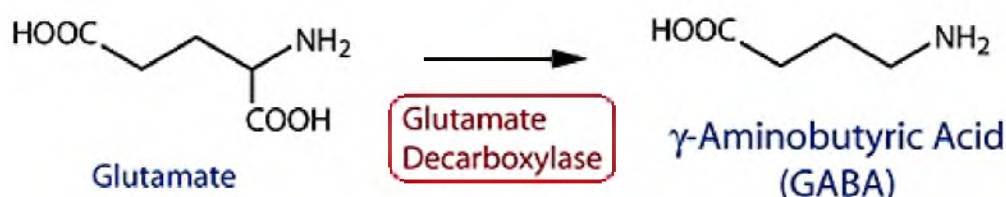


Рисунок 17 – Синтез ГАМК. При помощи фермента глутаматдекарбоксилазы (GAD) из нейромедиатора глутамата получается другой нейромедиатор – ГАМК

Известно два основных типа ГАМК-рецепторов на постсинаптической мембране: ГАМК_A (открывает каналы для ионов хлора) и ГАМК_B (открывает в зависимости от типа клетки каналы для K⁺ или Ca⁺⁺). На рисунке 19 показана схема ГАМК-рецептора. Интересно, что в его состав входит бензодиазепиновый рецептор, наличием которого объясняют действие так называемых малых (дневных) транквилизаторов (седуксена, тазепама и др.).

Прекращение действия медиатора в ГАМК-синапсах происходит по принципу обратного всасывания (молекулы медиатора специальным механизмом поглощаются из синаптической щели в цитоплазму нейрона). Из антагонистов ГАМК известен бикукулин. Он хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер, оказывает сильное воздействие на организм даже в малых дозах, вызывая конвульсии и смерть.

ГАМК обнаруживается в ряде нейронов мозжечка (в клетках Пуркинье, клетках Гольджи, корзинчатых клетках), гиппокампа (в корзинчатых клетках), в обонятельной луковице и черной субстанции (рисунок 18).

Идентификация ГАМК-цепей мозга трудна, так как ГАМК – обычный участник метаболизма в ряде тканей организма. Метаболическая ГАМК не используется как медиатор, хотя в химическом отношении их молекулы одинаковы. ГАМК определяется по ферменту декарбоксилазы.

Метод основан на получении у животных антител к декарбоксилазе (антитела экстрагируют, метят и вводят в мозг, где они связываются с декарбоксилазой).

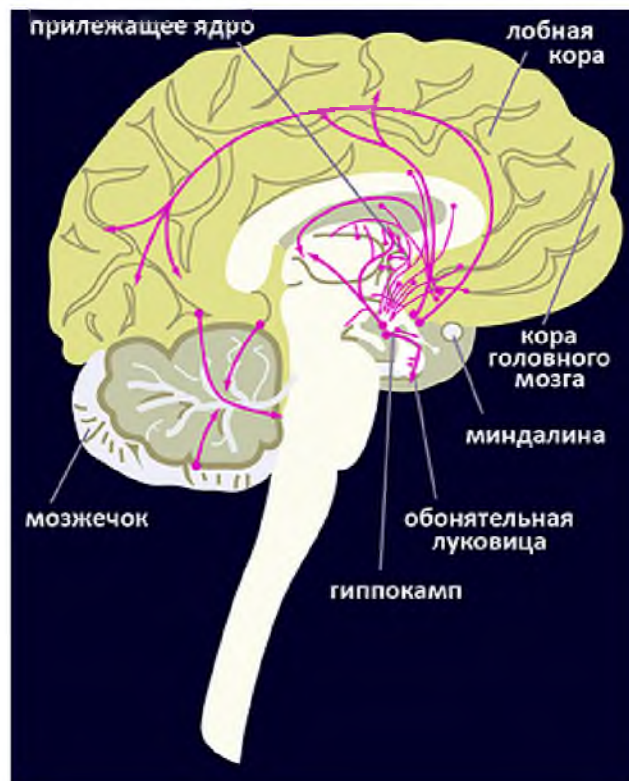
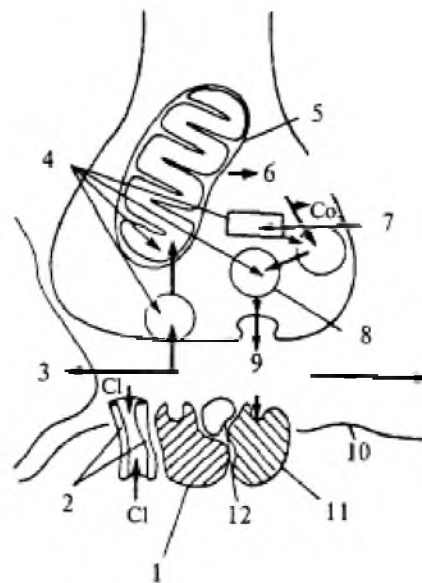


Рисунок 18 – ГАМК-ергические пути головного мозга человека



- 1 – бензодиазепиновый рецептор; 2 – хлорный канал; 3 – глиальная клетка; 4, 9 – ГАМК; 5 – митохондрия; 6 – глутаминовая кислота; 7 – глутаматдекарбоксилаза; 8 – синаптический пузырек; 10 – субсинаптическая мембрана; 11 – ГАМК-рецептор; 12 – ГАМК-модулин

Рисунок 19 – Схема рецептора постсинаптической мембраны к ГАМК вместе с бензодиазепиновым рецептором. Активация бензодиазепинового рецептора открывает хлорный канал

Лиганды рецепторов ГАМК рассматриваются как потенциальные средства для лечения различных расстройств психики и центральной нервной системы, к которым относятся болезни Паркинсона и Альцгеймера, расстройства сна (бессонница, нарколепсия), эпилепсия.

Установлено, что ГАМК является основным нейромедиатором, участвующим в процессах центрального торможения. Вместе с этим ГАМК проявляет также и свойства нейромедиатора, участвующего в возбуждающих процессах в ЦНС на ранних этапах развития мозга у человека. ГАМК не связана исключительно с синаптическим торможением в ЦНС. На ранних этапах развития мозга ГАМК опосредует преимущественно синаптическое возбуждение. В незрелых нейронах ГАМК проявляет возбуждающие и деполяризующие свойства в синергичном взаимодействии с глутаматом. Возбуждающее действие ГАМК обусловлено повышением внутриклеточной концентрации ионов хлора при помощи транспортного белка NKCC, которое приводит к деполяризации мембраны нейрона. Во взрослом мозге возбуждающая функция ГАМК сохраняется лишь частично, уступая место синаптическому торможению.

Под влиянием ГАМК активируются также энергетические процессы мозга, повышается дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы, улучшается кровоснабжение.

Действие ГАМК в ЦНС осуществляется путем ее взаимодействия со специфическими ГАМКергическими рецепторами, которые в последнее время подразделяют на ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторы и др. В механизме действия целого ряда центральных нейротропных веществ (снотворных, противосудорожных, судорожных и др.) существенную роль играет их агонистическое или антагонистическое взаимодействие с ГАМК-рецепторами. Бензодиазепины потенцируют действие ГАМК.

Функция торможения нужна для того, чтобы блокировать лишние информационные потоки. В XIX веке, на заре изучения работы мозга, считалось, что возбуждение, проведение информации – это очень важно, а когда информация не проводится – это торможение. Причем торможение – это не отсутствие возбуждения, а активный процесс, требующий собственных нервных клеток, собственных синапсов, собственных медиаторов, и энергии на торможение мозг тратит, пожалуй, больше, чем на возбуждение. В мозге тысячи, сотни тысяч информационных потоков, а оставить только те, что нужны, те, что актуальны, очень непросто. Если не убирать лишние информационные потоки, «шум» в мозге, который и так очень велик (недаром мозг называют шумящим компьютером), все перекроет, и мысль так и не дойдет до логического завершения.

С ГАМК связаны такие функции, как внимание, то есть настройка на определенный информационный поток, двигательный контроль, эмоциональный контроль. В тот момент, когда, например, первоклассник

решает, что он должен тихо сидеть за партой, не двигаться и слушать учителя, нейроны в его мозге, прежде всего, в таламусе, в большом количестве выделяют ГАМК, и, действительно, лишние информационные потоки блокируются. Просто тихо сидеть и не двигаться нагрузка на ГАМКергические нервные клетки.

- это огро

В нейронах ГАМК выполняет две весьма разные функции. Примерно 1 % этого вещества работает как медиатор, а 99 % работает в митохондриях во время обмена энергией, во время синтеза АТФ и распада глюкозы. Этот путь распада глюкозы – характерен именно для нейронов. То есть в других клетках это не очень заметно. А в нервных клетках, когда глюкоза распадается, один из промежуточных продуктов – это γ -аминомасляная кислота. И в свое время ученые долго не могли поверить, так же как в случае с глутаматом, что данное вещество является медиатором, потому что его очень много в мозге. То есть, казалось бы, медиатор же выполняет очень тонкие функции, его должно быть мало и только в синапсах, а ГАМК много во всем нейроне, в митохондриях – особенно.

Оказалось, что функция ГАМК двойная, и есть довольно интересное следствие этого эффекта, такого «распределения обязанностей». Если мы начинаем использовать ГАМК в виде лекарственного препарата, в виде таблеток («Аминалон»), то, попадая в мозг, ГАМК медленно, но проходит гемато-энцефалический барьер и проникает в нервную систему. Попадая в мозг, для нейронов эта γ -аминомасляная кислота не столько дополнительный тормозной медиатор, который пришел извне, сколько питание. Эти молекулы ГАМК захватываются прежде всего митохондриями, окисляются, и получается дополнительная энергия. То есть вводить ГАМК – это значит кормить нейроны. Поэтому таблеточная γ -аминомасляная кислота выполняет такую функцию общего укрепления деятельности нервной системы, улучшения. Особенно это касается высших функций мозга, таких как мышление, восприятие, внимание.

Препараты, содержащие ГАМК, называются ноотропами. Это препараты, улучшающие высшие функции мозга человека. И они, конечно, очень востребованы, используются в случае травм мозга, инсультов или возрастных изменений или, например, тогда, когда мозг слишком медленно созревает или очень утомлен. Важно отличать ноотропы от других препаратов, например психомоторных стимуляторов. Ноотропы влияют именно на обмен веществ в нейронах и на синаптические процессы воздействия почти не оказывают. Например, настоящие ноотропы улучшают выделение энергии в митохондриях, улучшают состояние мембран нейронов, улучшают белковый обмен и так далее. Если ноотроп позиционируется как вещество, имеющее синаптическую активность и действующее, например, на никотиновые рецепторы, на рецепторы дофамина, то это не ноотроп. К такому веществу нужно относиться уже с серьезностью, с осторожностью,

потому что любой препарат, весомо воздействующий на работу синапсов, может вызывать привыкание и зависимость, поэтому все на самом деле непросто. Например «Аминалон», – это истинный ноотроп, потому что тормозящего действия на работу нервной системы практически не оказывает.

Для того чтобы γ -аминомасляная кислота работала именно как медиатор, она должна сформироваться в пресинаптическом окончании, окончании аксона, соответственно, из глутамата. Дальше она выделяется, когда приходит нервный импульс, и воздействует на рецепторы. К ГАМК описано два типа рецепторов, которые названы ГАМК_A-рецепторы и ГАМК_B-рецепторы. И тот, и другой обязательно вызывают торможение. То есть γ -аминомасляная кислота – это медиатор, всегда вызывающий торможение. У него однозначный эффект – прекращение информационных потоков. Это означает, что на мембране нервной клетки есть большое количество синапсов – в каких-то из них выделяется, например, глутамат, сигнал проводится, а вот здесь выделяется ГАМК, и если ГАМК выделилась, то она может заблокировать проведение этих сигналов.

Воздействие тормозных медиаторов, которое ограничивает реакции, двигательные, эмоциональные, – это действительно очень важный компонент поведения. То есть влияние ГАМК позволяет контролировать самые разные реакции, и, соответственно, если не хватает ГАМК, если синапсы недостаточно активны, то возникает дисбаланс возбуждения и торможения. Вообще эти ситуации дисбаланса возбуждения и торможения достаточно часто присущи разным проявлениям нервной деятельности. В легком варианте возникает повышенная тревожность, импульсивность, в более тяжелом варианте, например, бессонница. У детей это наблюдается как синдром дефицита внимания и гиперактивности: не хватает внимания и слишком много двигательных реакций, трудно долго сидеть за партой и ничего не делать. И наконец, самая тяжелая ситуация, когда очень сильно сбит баланс, – это эпилепсия. Эпилепсия – это классическое неврологическое заболевание, при котором в определенной зоне мозга, обычно локальной, так много процессов возбуждения, что из этой зоны периодически вырываются волны активации, вызывающие эпилептический припадок. И если с этим бороться, необходимо, прежде всего, усиливать работу ГАМК-системы и использовать лекарственные препараты, которые ГАМК_A-рецепторы и ГАМК_B-рецепторы заставляют активно функционировать. А если использовать вещества, мешающие работать ГАМК-рецепторам, возможно, например, у экспериментального животного вызвать повышенную тревожность или запустить эпилептические припадки. Это тоже используется, например, для того, чтобы изучать генез эпилепсии и дальше подбирать лекарственные препараты.

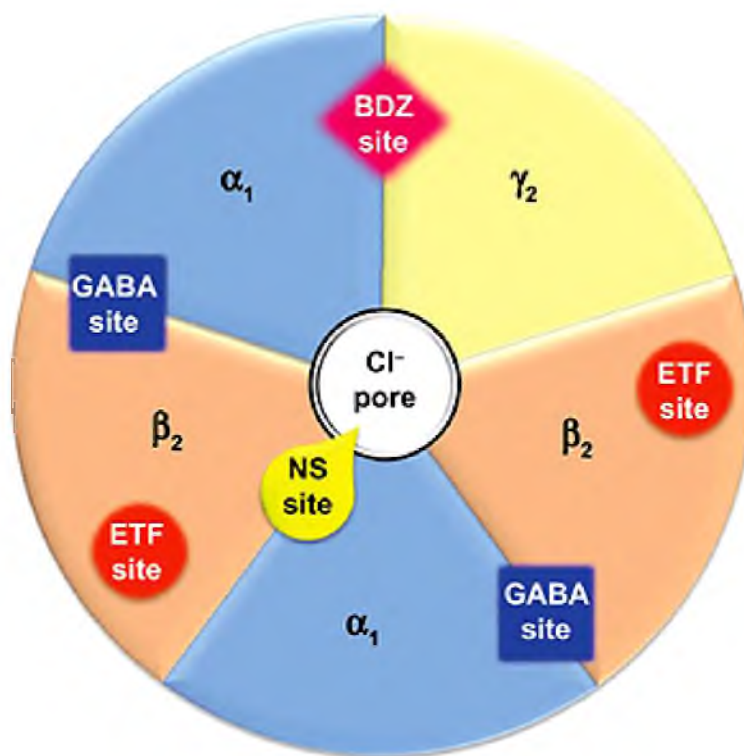
Эволюция растений создала довольно много токсинов, выключающих рецепторы ГАМК. Известен, например, бикукулин или пикротоксин – эти вещества сами по себе являются очень мощными судорожными препаратами, и растения при помощи подобного вида токсинов, ядов защищаются от травоядных. Порой довольно безобидная на вид трава в своих листиках содержит яд, который при очень сильном разбавлении может превратиться в лекарство, немного активирующее работу мозга.

Соответственно, если мы хотим восстанавливать баланс возбуждения и торможения и активировать ГАМК-синапсы, ГАМК-рецепторы, нам нужны вещества, похожие на γ -аминомасляную кислоту. Химики открыли эти вещества еще в конце XIX века. В тот момент вообще ничего не было известно о ГАМК и даже о синапсах. Просто перебирая различные варианты, случайно набрали на эти соединения. Первая группа этих препаратов была названа «барбитураты». По одной из легенд, это вещество было выделено в День святой Варвары, отсюда такое немецкое романтическое название. Барбитураты используются достаточно давно в медицине и характеризуются тем, что вызывают тотальное торможение мозга: и движений, и эмоций, и внимания. Фенобарбитал входит в состав достаточно обычных препаратов, которые даже порой продаются без рецептов. Препарат «Корвалол» успокаивающе действует на работу сердца, но один из его компонентов – это фенобарбитал, очень сильно успокаивающий мозг, и при передозировке возникнет торможение эмоций, мыслительных процессов, и это довольно опасно для тех, кто, например, сидит за рулем, потому что снижается скорость реакции. Поэтому барбитураты всегда не очень устраивали фармакологов, шел поиск более мягко действующих соединений. К середине XX века появились такие соединения, как бензодиазепины. Они более мягко действуют и сейчас используются как успокаивающие препараты, транквилизаторы. Они используются при эпилепсии, для того чтобы снижать вероятность эпилептических припадков. А барбитураты продолжают использоваться для наркоза, потому что, когда операция идет длительное время, больше подходят именно барбитураты.

И еще одна группа лекарственных препаратов, связанных с γ -аминомасляной кислотой, – это вальпроаты. Когда γ -аминомасляная кислота уже выполнила свою функцию и передала тормозной сигнал, она должна быть разрушена. Делает это специальный фермент, который называется ГАМК-трансфераза, и вальпроаты – это блокаторы ГАМК-трансферазы. И если их использовать, возникает эффект, когда ГАМК дольше плавает в синаптической среде, дольше действует на рецепторы, соответственно, торможение в мозге – усиливается. Вальпроаты являются очень важными препаратами при эпилепсии, потому что их можно использовать хронически, мягко, в небольших дозах. Особенно они актуальны при детской эпилепсии, когда нужно внимательно вести

мониторинг состояния нервной системы ребенка и очень точно подбирать дозы препаратов в зависимости от его возраста.

К аллостерическим модуляторам ГАМК-рецепторов относят этанол, бензодиазепины и барбитураты. Они не являются прямыми стимуляторами рецептора, т.е. не связываются с той же частью молекулы, что и ГАМК. Их роль заключается в том, что они повышают чувствительность ионного канала к ГАМК, немного меняя его пространственную организацию.



Наиболее распространенная в ЦНС комбинация субъединиц (около 40 % ГАМК_A-рецепторов) – двух α_1 , двух β_2 и одной γ_2 , располагающихся вокруг хлоридной поры (*вид сверху*). GABA site (на поверхности, стык α и β) – место, где ГАМК присоединяется к рецептору; BDZ site (на поверхности, стык α и γ) – сайт связывания бензодиазепинов, ETF site (на β) – этифоксина, NS site (в канале) – нейростероидов. Сайты связывания барбитуратов и этанола предположительно находятся в глубине канала (на трансмембранных доменах). В первом случае, вероятно, главную роль играет β -субъединица, с этанолом же взаимодействуют разные субъединицы, включая ρ и δ , но их чувствительность различается

Рисунок 20 – Рецептор ГАМК_A и сайты связывания с лекарственными препаратами

Алкоголь известен своим расслабляющим и противотревожным эффектом. Растворы этилового спирта в различных концентрациях с давних пор широко используются населением Земли для успокоения нервов. Этанол вызывает расслабление, связываясь с рецептором ГАМК и

упрощая его дальнейшее взаимодействие с медиатором. Бывает такое, что люди переоценивают свои возможности в употреблении спиртного, и это приводит к постепенной потере контроля над своими действиями и нарастанием заторможенности. Наступает алкогольное гиперрасслабление, которое при продолжении употребления может дойти до алкогольной комы – настолько сильным оказывается угнетающее действие спирта на центральную нервную систему. Потенциально алкоголь мог бы использоваться во время хирургических операций как наркозное средство (раньше в критических ситуациях, например, на фронте, так и поступали), но спектр концентраций, где он выключает болевую чувствительность но еще не «выключает» человека полностью, слишком мал.

Впервые алкоголь выделили арабские алхимики примерно в IX веке нашей эры. В Европе монахи научились производить эту субстанцию несколько позже.

Алкоголь – это вещество, не являющееся медиатором, тем не менее, очень мощно воздействующее на работу нервных клеток. Алкоголь прекрасно растворяется и в воде, и в жирах, поэтому в организме для него практически нет преград. Для молекулы $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ или $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ нет препятствий в организме, она проникает в том числе и в мозг. Это не чужеродная молекула для организма, небольшое количество алкоголя постоянно образуется в клетках во время распада глюкозы. В плазме крови у абсолютно непьющего человека можно зарегистрировать до 0,01 % алкоголя.

Обычно алкоголь меряют не в процентах, а в промилле. Промилле в десять раз меньше, чем процент. В истории человечества алкоголь играет достаточно значимую роль и является очень распространенной психоактивной субстанцией, по сути дела, разрешенным наркотиком. Во многих социумах алкоголь продается почти свободно: когда человек достиг определенного возраста (18, 20 или 25 лет), он имеет полный доступ к этому веществу.

Известно, что во-первых, алкоголь встраивается в мембраны нейронов и изменяет функционирование многих рецепторов и ионных каналов, во-вторых, он способен напрямую воздействовать на некоторые рецепторы, например на рецепторы γ -аминомасляной кислоты, то есть главного тормозного медиатора.

Так называемая небольшая доза алкоголя, до 10-20 граммов спиртового эквивалента, прежде всего, влияет на дофаминовые нейроны. Мембраны дофаминовых нейронов, дофаминовые рецепторы наиболее чувствительны к проникновению алкоголя, соответственно, небольшая доза алкоголя вызывает дофаминовую активацию. Дофамин – это медиатор, который во многом отвечает за двигательную активность, за положительные эмоции, поэтому у многих людей небольшая доза алкоголя, которая еще не вызывает двигательных нарушений, нарушений мышления, вызывает активирующий эффект: подъем настроения, снятие

утомления, психостимулирующее действие. Но когда человек начинает принимать алкоголь, то он на этой малой дозе обычно не задерживается.

Средняя доза алкоголя – от 20 до 60-80 граммов спиртового эквивалента. При такой дозе начинает очень мощно реагировать система ГАМК, и в дополнение к небольшой активации дофаминовой системы происходит нарастающая активация системы ГАМК. Начинается подтормаживающее действие алкоголя на мозг, и это действие называют депрессантным, это успокаивающее, антистрессорное действие. Снятие стресса – это самая распространенная причина использования алкоголя, по крайней мере, когда люди отчитываются об этом.

Большая доза алкоголя – это больше 60-100 граммов спиртового эквивалента, это полбутылки водки, примерно 250 граммов. В этот момент начинают страдать уже все медиаторные системы, здесь все происходит очень по-разному, потому что все-таки мозг индивидуален. Кто-то в этот момент может стать очень агрессивным, кто-то, наоборот, удариться в депрессию, кто-то станет очень озабоченным. В общем, это происходит индивидуально.

Если человек употребляет алкоголь часто и регулярно, то есть несколько раз в неделю, как минимум в средних дозах, то медиаторные системы, синапсы начинают реагировать на регулярную активацию дофамина и ГАМК, начинает развиваться привыкание и зависимость. Как правило, поначалу развиваются изменения именно в дофаминовой системе по такому же типу, как идет привыкание к психомоторным стимуляторам, например амфетамину, но не так резко: все-таки алкоголь не амфетамин, но, тем не менее, изменения, конечно, заметны, их можно зафиксировать, и они, конечно, меняют поведение человека и это уже начало алкоголизма.

Есть понятие алкоголизма по дофаминовому типу: такой человек выпивает с утра, причем что-то заведомо крепкое, чтобы вбросить в организм алкоголь и чтобы дофаминовая система нормально работала, и он воспринимал мир не через депрессивную призму, а «нормально».

Второй уровень – это алкоголизм и зависимость по ГАМК-типу. В этом случае страдают уже ГАМКовые нейроны и ГАМКовые синапсы, и если человек недополучает алкоголя, то тогда система γ -аминомасляной кислоты работает слабее, чем нужно. Если сбита активность этой системы, то система глутамата – главного возбуждающего медиатора – активируется, и в мозге начнется перекося в сторону избыточной активности. Это проявится в том, что движения становятся неточными, эмоции – не очень адекватными, а мыслительные процессы сложно контролировать, они начнут скакать с предмета на предмет (например, уровень внимания будет падать). Алкоголизм по ГАМК-типу развивается как нарушение системы торможения.

Если человек попытается резко прекратить прием алкоголя, то проявится то, что называется абстинентным синдромом. При алкоголизме по дофаминовому типу абстинентный синдром выглядит как вялость и депрессия, а при алкоголизме по ГАМК-типу – как гиперактивация, доходящая до галлюцинаций – того, что называют белой горячкой (галлюцинации не на фоне больших доз алкоголя, а, наоборот, галлюцинации, возникающие на фоне абстинентного синдрома у человека, который зависим по ГАМК-типу).

Это и было названо в свое время белой горячкой. Красная горячка – горячка, которая возникает на фоне инфекционного заболевания, а белая – на фоне алкогольного абстинентного синдрома.

Избавиться от алкогольной зависимости весьма и весьма сложно. Дело усугубляется тем, что, как правило, организм и, в частности, мозг алкоголика сильно поврежден. Когда алкоголь распадается, возникает целый ряд опасных токсичных веществ, и эти вещества повреждают весь организм, в том числе нервные клетки как самую чувствительную систему.

При распаде алкоголя в работу включаются ферменты его деградации. Сначала работает алкогольдегидрогеназа, фермент превращающий алкоголь в ацетальдегид. В этот момент эффект алкоголя уходит, но появляются молекулы ацетальдегида, и они токсичны. Эффекты похмелья связаны как раз с отравлением ацетальдегидами, поэтому очень важно, чтобы сработал второй фермент, который называется ацетальдегиддегидрогеназа. Он превращает ацетальдегид в уксусную кислоту.

Основная цепочка реакций – это алкоголь – ацетальдегид – распад ацетальдегида. В зависимости от того, как у человека генетически установлены эти ферменты, насколько активны у него ацетальдегиддегидрогеназа, алкогольдегидрогеназа, зависит индивидуальная реакция человека на алкоголь. Если прекрасно работают оба фермента, то почти не будет похмельного синдрома. Есть такие люди, которые способны выпить много алкоголя и быть в работоспособном состоянии: у них мощные ферментные системы. С возрастом эта способность проходит.

Наиболее типичный вариант – когда алкогольдегидрогеназа работает активно, а ацетальдегиддегидрогеназа – нет. Тогда накапливается ацетальдегид, начинаются отравление и эффект похмелья. Если ацетальдегиддегидрогеназа работает совсем плохо, похмелье начинается сразу даже с самой маленькой дозы.

Такие люди, как правило, убежденные трезвенники, потому что у них от микродозы алкоголя тут же начинает болеть голова. Кстати, этот эффект используется в некоторых вариантах лечения алкоголизма, потому что существуют блокаторы ацетальдегиддегидрогеназы, вещества которые выключают этот фермент (тетурам). И даже минимальная доза

алкоголя может привести человека в очень плохое состояние, будет необходима скорая помощь.

Самый опасный вариант – когда слабо работает алкогольдегидрогеназа. Тогда человек пьянеет и получает массу положительных эмоций даже от небольшой дозы алкоголя. Но оказывается, что именно в этой ситуации легче всего возникают привыкание и зависимость, особенно по дофаминовому типу. Люди, которые легко пьянеют, находятся в зоне риска, и им нужно относиться с особой осторожностью к приему алкоголя. И нужно помнить, что, несмотря на то, что алкоголь очень доступен, это опасное наркотикоподобное вещество.

8. ГИСТАМИН

Гистамин, также *имидазолил-2-этиламин* – органическое соединение, биогенный амин, медиатор аллергических реакций немедленного типа, также является регулятором многих физиологических процессов.

Гистамин представляет собой бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в воде и этаноле, нерастворим в эфире.

Гистамин был в свое время открыт в гниющих белках. Он является продуктом распада. Для медицинского применения препарат получают путем бактериального расщепления гистидина или синтетическим путем.

Гистамин является биогенным соединением, образующимся в организме при декарбоксилировании аминокислоты гистидина, катализируемого гистидиндекарбоксилазой.

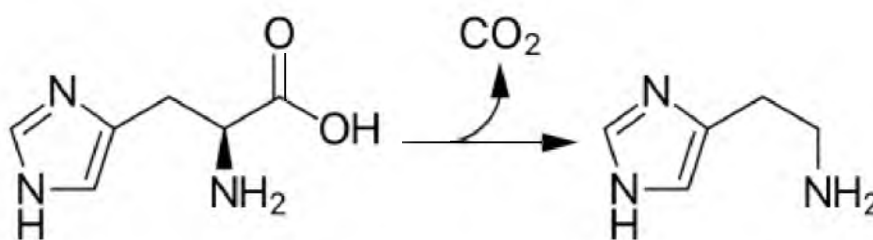


Рисунок 21 – Образование гистамина

Гистамин накапливается в тучных клетках и базофилах в виде комплекса с гепарином, свободный гистамин быстро деактивируется окислением, катализируемым диаминооксидазой (гистаминазой) либо метилируется гистамин-N-метилтрансферазой. Конечные метаболиты гистамина имидазолилуксусная кислота и N-метилгистамин выводятся с мочой.

Гистамин является одним из эндогенных факторов (медиаторов), участвующих в регуляции жизненно важных функций организма и играющих важную роль в патогенезе ряда болезненных состояний.

В обычных условиях гистамин находится в организме преимущественно в связанном, неактивном состоянии. При различных патологических процессах (анафилактический шок, ожоги, обморожения, септическая лихорадка, крапивница и аллергические заболевания), а также при поступлении в организм некоторых химических веществ количество свободного гистамина увеличивается. «Высвободителями» («либераторами») гистамина являются d-тубокурарин, морфин, йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты, никотиновая кислота, высокомолекулярные соединения (декстран и др.) и другие лекарственные средства.

Свободный гистамин обладает высокой активностью: он вызывает спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов), расширение капилляров и понижение артериального давления; застой крови в капиллярах и увеличение проницаемости их стенок; вызывает отек окружающих тканей и сгущение крови. В связи с рефлекторным возбуждением мозгового вещества надпочечников выделяется адреналин, суживаются артериолы и учащаются сердечные сокращения. Гистамин вызывает усиление секреции желудочного сока.

Некоторые количества гистамина содержатся в ЦНС, где, как предполагают, он играет роль нейромедиатора (или нейромодулятора). Не исключено, что седативное действие некоторых липофильных антагонистов гистамина (проникающих через гемато-энцефалический барьер противогистаминных препаратов) связано с их блокирующим влиянием на центральные гистаминовые рецепторы.

В организме существуют специфические рецепторы, для которых гистамин является эндогенным лигандом-агонистом. В настоящее время различают четыре подгруппы гистаминовых (H) рецепторов: H₁-, H₂-, H₃- и H₄-рецепторы.

В середине XX века были созданы такие препараты, как димедрол и супрастин, которые помогают при аллергии и всяких чрезмерных вариантах воспаления. У этих препаратов серьезные нейротропные эффекты: одновременно со своим противовоспалительным действием они еще и тормозят работу головного мозга, причем настолько сильно, что даже в тот момент были попытки создать на основе супрастина снотворные вещества. Почему идет влияние на головной мозг, стало заметно позже, когда в разных структурах головного мозга стали открывать рецепторы H₁ и H₃, а дальше обнаружили синапсы и нервные клетки, где гистамин функционирует уже как медиатор.

Гистаминовых нейронов в мозге довольно мало. Они находятся в зоне, которая называется «мамиллярные тела» – это достаточно небольшая область в нижней задней части гипоталамуса. Внешне эти

мамиллярные тела видны как парные выступы, и там находятся эти гистаминовые нейроны, а их аксоны довольно широко расходятся по всему головному мозгу. Они являются одним из компонентов системы сна и бодрствования. И гистамин в головном мозге работает как мягкий возбуждающий медиатор, то есть является одним из компонентов такой системы поддержания достаточно высокого уровня бодрствования. Если использовать антагонисты гистамина для того чтобы блокировать воспаление, одновременно происходит торможение в структурах мозга. Поэтому дальнейшее развитие и фармацевтическая эволюция гистаминовых препаратов шли в направлении изменения их молекулы, чтобы они хуже проходили гемато-энцефалический барьер. И современные антигистаминные препараты на мозг почти не должны действовать. Они должны оставаться после приема таблетки на периферии и снимать отек.

У фармацевтов возникла замечательная идея: превратить побочный эффект в основной. Если гистамин активирует мозг, а его антагонисты подтормаживают нервную систему, то нужны такие антагонисты гистаминовых рецепторов, которые очень хорошо проходили бы гемато-энцефалический барьер, почти не влияли бы на периферическое воспаление, но работали как успокаивающие препараты. И эта парадоксальная идея получила реальное воплощение. Сначала возникли субстанции, которые используются как препараты против укачивания. А потом на базе этих препаратов были созданы вещества, которые уже функционируют как транквилизаторы и позиционируются, распространяются уже как успокаивающие соединения. В этом случае они продаются по рецепту, и доктор должен назначить этот препарат. Гистаминовые успокаивающие препараты являются очень важным дополнением к обычной успокаивающей терапии, где используются в основном агонисты ГАМК. Исследование таких свойств антигистаминных препаратов только начинается.

Возбуждение периферических H-рецепторов сопровождается спастическим сокращением бронхов, мускулатуры кишечника и другими явлениями.

Наиболее характерным для возбуждения H₂-рецепторов является усиление секреции желудочных желез. Они участвуют также в регуляции тонуса гладких мышц матки, кишечника, сосудов. Вместе с H₁-рецепторами H₂-рецепторы играют роль в развитии аллергических и иммунных реакций.

Существует широкий класс препаратов – блокаторов гистаминовых рецепторов H₁ – антигистаминные препараты.

H₂-рецепторы участвуют также в медиации возбуждения в ЦНС. В последнее время стали придавать большое значение стимуляции H₃-рецепторов в механизме центрального действия гистамина.

Как лекарственное средство гистамин имеет ограниченное применение. Выпускается в виде дигидрохлорида (*Histamini dihydrochloridum*). Это белый кристаллический порошок, гигроскопичен, легко растворим в воде, трудно – в спирте; рН водных растворов 4,0-5,0.

Пользуются гистамином иногда при полиартритах, суставном и мышечном ревматизме: внутривенное введение дигидрохлорида гистамина (0,1-0,5 мл 1 % раствора), втирание мази, содержащей гистамин, и электрофорез гистамина вызывают сильную гиперемию и уменьшение болезненности; при болях, связанных с поражением нервов; при радикулитах, плекситах и т. п. Препарат вводят внутривенно (0,2-0,3 мл 0,1 % раствора).

Таблица 1 – Локализация и эффекты стимуляции рецепторов гистамина

Тип	Локализация	Эффекты
H ₁ рецепторы	Гладкие мышцы, эндотелий, центральная нервная система (постсинаптическое)	Вазодилатация, бронхokonстрикция, спазм гладкой мускулатуры бронхов, раздвижение клеток эндотелия (и, как следствие, трансудации жидкости в околососудистое пространство, отек и крапивница), стимуляция секреции гормонов гипофизом, переключение из режима сна в режим бодрствования, подавление пищевого поведения, регуляция уровня бодрствования гистаминэргических нейронов, локомоция, терморегуляция, эмоции вообще (и в частности агрессия и тревожность), участие в процессах памяти и обучения, развитие тахикардии, снижение проводимости атриовентрикулярного узла. Увеличение высвобождения гистамина и других медиаторов воспаления; повышение экспрессии молекул клеточной адгезии на иммунных клетках и повышение хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов; повышение антигенпредставляющей способности клеток, костимулирующая активность в отношении В-клеток; блокирование гуморального иммунитета и продукции IgE; индукция клеточного иммунитета

1	2	3
H ₂ рецепторы	Париетальные клетки, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, клетки молочных желез, миелоидные клетки и лимфоидные клетки, дендритные клетки, клетки ЦНС.	Стимуляция секреции желудочного сока, повышение проницаемости сосудов, гипотония, тахикардия, регуляция ионного баланса, бронходилатация, продуцирование слизи в дыхательных путях; снижение хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов; индукция синтеза интерлейкина-10, подавление синтеза интерлейкина-12 дендритными клетками; развитие Th2-ответа и иммунной толерантности; индукция гуморального иммунитета; подавление клеточного иммунитета; подавление Th2-клеток; косвенная роль в аллергии, аутоиммунитете, злокачественных заболеваниях и отторжении трансплантата
H ₃ рецепторы	Центральная и периферическая нервная система (пресинаптически)	Подавление высвобождения нейромедиаторов (дофамина, ГАМК, ацетилхолина, серотонина, норадреналина, гистамина), подавление синтеза гистамина
H ₄ рецепторы	Костный мозг, зернистые лейкоциты, тучные клетки, внутренние органы	Эффекты, схожие с H ₁ ; является одним из сигналов дифференциации миелобластов и промиелоцитов; повышение хемотаксиса эозинофилов, сигнал к дегрануляции эозинофилов

При аллергических заболеваниях, мигрени, бронхиальной астме, крапивнице иногда проводят курс лечения малыми, возрастающими дозами гистамина.

Предполагают, что организм при этом приобретает устойчивость к гистамину, и этим уменьшается предрасположенность к аллергическим реакциям (применение в качестве десенсибилизирующего средства при аллергических заболеваниях имеет также содержащий гистамин препарат «гистаглобулин».

Начинают с внутрикожного введения очень малых доз гистамина (0,1 мл в концентрации 1/10, для чего содержимое ампулы, то есть 0,1 % раствор, разводят соответствующим количеством изотонического раствора натрия хлорида), затем дозу постепенно увеличивают.

Гистамином пользуются также для фармакологической диагностики

феохромоцитомы и феохромобластомы; проводят комбинированную пробу с тропafenом.

В связи со стимулирующим влиянием гистамина на желудочную секрецию, его иногда применяют для диагностики функционального состояния желудка (в некоторых вариантах фракционного зондирования или внутрижелудочной рН-метрии).

При этом необходимо соблюдать большую осторожность из-за возможных побочных явлений (гипотензивное действие, бронхоспазм и др.).

В настоящее время для этой цели пользуются другими препаратами (пентагастрин, бетазол и др.).

При передозировке и повышенной чувствительности к гистамину могут развиваться коллапс и шок.

При приеме внутрь гистамин трудно всасывается и эффекта не оказывает.

Гистамином широко пользуются фармакологи и физиологи для экспериментальных исследований.

9. АНАНДАМИД

Анандамид (этаноламид арахидоновой кислоты; сокр. АЕА) – органическое соединение, эндогенный каннабиноидный нейротрансмиттер. Это соединение содержится во многих органах животных и человека. Соединение впервые выделено чешским химиком-аналитиком Люмиром Ханушем (чеш. *Lumír Ondřej Hanuš*) и американским молекулярным фармакологом Вильямом Девейном (англ. *William Anthony Devane*) в лаборатории Рафаэля Мешулама на кафедре химии природных веществ (*Department of Natural Products*) Еврейского университета в Иерусалиме в 1992 году; в дальнейшем ими же была определена его структура – $C_{22}H_{37}NO_2$.

Название вещества взято из санскрита. Слово ананда (санскр. ānanda) переводится как «блаженство» или «идеальное счастье», а слово амид обозначает химический класс вещества.

Анандамид – это производная жирной кислоты, и в этом его химическая уникальность. Жирная кислота является компонентом мембран всех клеток. Как известно, мембраны клеток – это двухлипидная пленка, и там, соответственно, присутствуют различные жирные кислоты. Одна из них называется «арахидоновая кислота». Из нее и синтезируется анандамид.

Эндогенный каннабиноид анандамид связывается в мозге с теми же рецепторами, с которыми взаимодействует психоактивный (-)-транс- Δ^9 -тетрагидроканнабинол (каннабиноидные рецепторы), который содержится в конопле (*Cannabis indica* L.; гашиш, марихуана).

Анандамид является нейротрансмиттером и нейрорегулятором, который играет роль в механизмах происхождения боли, депрессии, аппетита, памяти, репродуктивной функции. Он также повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии путем активации CB_2 -рецепторов.

Анандамид может действовать на специфические рецепторы: причем передача сигнала идет не от аксона на следующую клетку, то есть не от пресинаптического звена к постсинаптическому, а, наоборот, от постсинаптической целевой клетки на тот аксон, который выделяет некий основной медиатор. Анандамид и система каннабиноидных рецепторов – это достаточно уникальный способ являющейся мишенью клетки повлиять на работу аксона. Это важнейшая обратная связь, которая позволяет настроить синапс для выполнения какой-то конкретной задачи неким оптимальным образом.

Таким образом, анандамид возникает в цитоплазме постсинаптической клетки. Потом, благодаря своим жироподобным свойствам, он беспрепятственно проходит через постсинаптическую мембрану, попадает в синаптическую щель и действует на каннабиноидные рецепторы, которые находятся на мембране аксона.

Эффекты каннабиноидных рецепторов в основном тормозные, то есть их активация вызывает снижение входа кальция, повышение входа калия и в целом подтормаживает секрецию медиаторов. Эти рецепторы локализованы в головном мозге и на внутренних органах, особенно на клетках, связанных с иммунной системой. Это разные типы рецепторов. В головном мозге находятся каннабиноидные рецепторы первого типа – СВ₁, а на клетках иммунной системы – каннабиноидные рецепторы второго типа. У обоих эффект тормозной. Это вызывает уменьшение выделения разных медиаторов в синапсах.

Каннабиноидные рецепторы первого типа расположены по всему головному мозгу. Они есть и в спинном мозге, поэтому они способны регулировать разные функции. Отсюда множественное действие каннабиноидов. Они влияют на разные составляющие деятельности нашего организма и психики. Больше всего каннабиноидных рецепторов на аксонах, которые выделяют ГАМК. Так происходит контроль торможения. Если использовать агонисты анандамида или если человек курит марихуану, то множество эффектов идут как эффекты растормаживания. Усиливаются функции мозга. Характерным эффектом является рост пищевой мотивации. Человек, который находится под влиянием марихуаны, съедает в 3-5 раз больше, чем обычно.

Зафиксирован небольшой подъем настроения, а двигательная активность становится меньше, за исключением речевой. Возникает болтливость, которая является эффектом потребления марихуаны. Если вводить ее долго и упорно или слишком часто потреблять коноплю, эффект становится сильнее. По синаптическому механизму формируются привыкание и зависимость. Один из неприятных эффектов – ухудшение памяти. Формирование наркотической зависимости приводит к падению жизненной мотивации. Человек, который получает положительные эмоции от наркотика, перестает активно взаимодействовать с окружающим миром.

Поскольку с каннабиноидными рецепторами связана марихуана, эти рецепторы зачастую воспринимаются как элемент наркотической системы. Но это важнейший блок работы мозга, который способен управлять многими синапсами. Поэтому за каннабиноидными агонистами и антагонистами большое будущее как за препаратами, которые способны контролировать аппетит, настроение и общий уровень возбуждения нервных клеток. Если использовать агонистов каннабиноидных рецепторов, можно подавлять активность нейронов. Эти агонисты являются перспективной группой антиэпилептических препаратов. То же самое можно сказать о болезни Альцгеймера, потому что для этой болезни характерна избыточная активность многих корковых клеток. Если будут найдены агонисты каннабиноидных рецепторов, которые снижают работу NMDA-рецепторов к глутамату, то получится эффективный препарат. Но его нужно так модифицировать, чтобы он не

влият на центр положительных эмоций, но не обладал наркотическим действием. В настоящее время идет разработка анальгетиков, основанных на активности каннабиноидных рецепторов, и все это очень перспективно.

Существует мнение, что анандамид содержится в черных трюфелях и какао.

10. ЭНДОРФИНЫ

Эндорфины (эндогенные (др.-греч. – ἐνδογενής «рожденный внутри») + морфины (от имени древнегреческого бога Морфея (др.-греч. Μορφεύς «формирующий сны») – группа полипептидных химических соединений, по способу действия сходных с опиатами (морфиноподобными соединениями), которые естественным путем вырабатываются в нейронах головного мозга и обладают способностью уменьшать боль, аналогично опиатам, и влиять на эмоциональное состояние.

Эндорфины образуются из вырабатываемого гипофизом вещества – бета-липотрофина (*beta-lipotrophin*); считается, что они контролируют деятельность эндокринных желез в организме человека. Большие количества эндорфинов могут привести человека в состояние эйфории, из-за чего их ошибочно называют «гормонами счастья» или «гормонами радости», хотя на самом деле эйфория вызывается гораздо более сложными процессами и взаимодействием нескольких нейромедиаторов, среди которых эндорфины не самые важные.

Природные опиоидные пептиды (эндогенные лиганды опиатных рецепторов) выделены впервые в 1975 году из мозга млекопитающих. Это были так называемые энкефалины – лейцин-энкефалин $\text{H}_2\text{N-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-COOH}$ (молекулярная масса 556) и метионин-энкефалин $\text{H}_2\text{N-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-COOH}$ (молекулярная масса 574), представляющие собой пептиды, различающиеся лишь концевым С-остатком. Из экстрактов тканей гипофиза и гипоталамуса млекопитающих выделены и другие опиоидные пептиды, получившие групповое название эндорфины. Все они в N-концевой области молекулы содержат обычно остаток энкефалина. Все эндогенные опиоидные пептиды синтезируются в организме в виде крупных белков-предшественников, из которых они освобождаются в результате протеолиза. Известны три различных белка-предшественника опиоидных пептидов: проэнкефалин, проопиомеланокортин и продинорфин. Пространственное строение энкефалинов сходно с морфином. Энкефалины и эндорфины обладают обезболивающим действием (при введении их непосредственно в мозг), снижают двигательную активность желудочно-кишечного тракта, влияют на эмоциональное состояние. Действие опиоидных пептидов исчезает

через несколько секунд после введения налоксона – антагониста морфина.

Одновременно с осуществлением полного химического синтеза природных опиоидных пептидов интенсивно изучаются их разнообразные синтетические аналоги. Особое внимание уделяется синтезу аналогов опиоидных пептидов, обладающих повышенной устойчивостью к действию протеолитических ферментов. Некоторые синтетические аналоги опиоидных пептидов проявляют морфиноподобную активность при периферическом введении.

Механизмы опиатной наркомании включают конкурентное связывание наркотических веществ с рецепторами эндорфинов.

Эндорфины – это пептиды. Пептиды – это цепочки из аминокислот. Большинство медиаторов являются либо аминокислотами, либо производными аминокислот и представляют собой довольно маленькие молекулы. А пептидные медиаторы могут быть цепочками из 5-15 аминокислот, то есть это гораздо более крупные молекулярные совокупности. Структурная формула эндорфина: $\text{NH}_2\text{-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Lys-Gly-Gln-COOH}$.

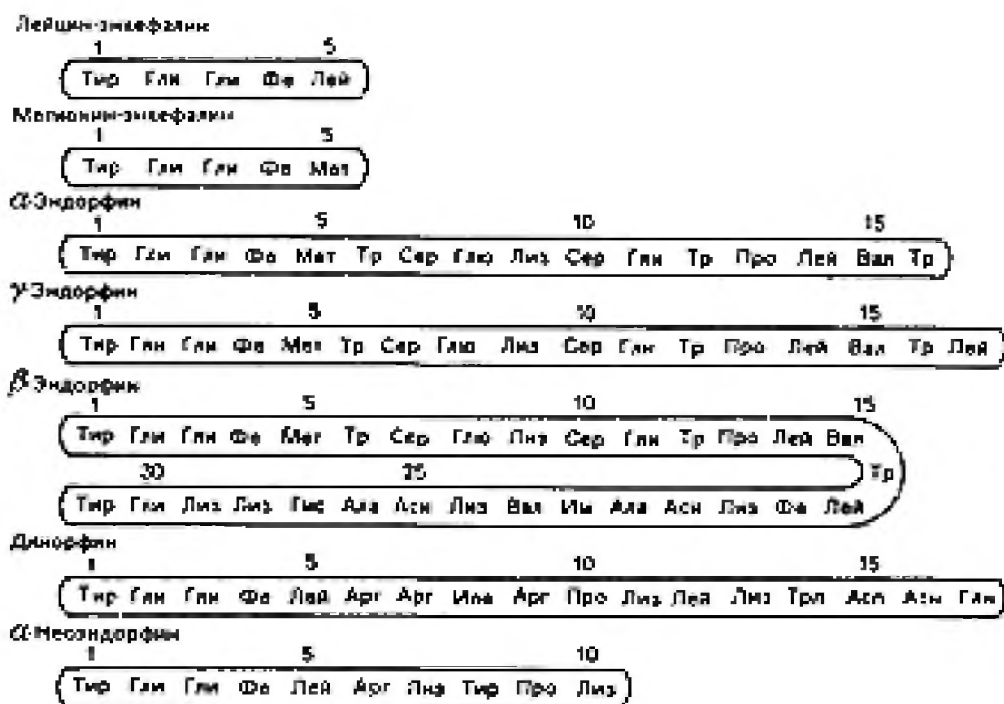


Рисунок 22 – Структура эндорфинов

Открытие эндорфинов произошло в результате долгих и упорных поисков того, какие медиаторы действуют на так называемые опиоидные рецепторы. К этому моменту в мозге были обнаружены опиоидные рецепторы, на которые действует морфин – основной компонент опиума. Если морфин действует на мозг и вызывает обезболивание и эйфорию,

наверное, предположили, что есть в мозге вещество, похожее на морфин и являющееся эндогенным медиатором к этим рецепторам. Так были обнаружены эндорфины, которые неожиданно оказались очень непохожими на морфин, потому что морфин – это сложная, 3D-сконфигурированная молекула с массой бензольных колец, а эндорфины – это цепочки из совершенно обычных аминокислот, которые есть в обычных белках.

В 1976 году доктор Хьюз в Шотландии извлек это таинственное вещество из мозга морской свинки, у которой сразу же резко снизилась болевая чувствительность. Хьюз назвал вещество энкефалином, что по-гречески означает «из мозга». А профессор Чо Хао Ли в Сан-Франциско извлек из мозга верблюда, а конкретнее из верблюжьего гипофиза еще один внутренний наркотик, оказавшийся в 50 раз сильнее известного морфия. Чо и назвал его эндорфином – «внутренним морфином». В том же 1976 году выделили из крови животных еще два внутренних наркотика, которые были сходны с морфином по составу, но в отличие от растительного морфина не угнетали дыхания и не приводили к наркозависимости. И, наконец, доктор Плесс в Швейцарии синтезировал эндорфин, то есть изготовил его в лаборатории, в пробирке, точно зная химический состав и строение этого загадочного вещества.

Когда был проведен более тонкий анализ, оказалось, что в молекуле эндорфина есть четыре ключевых точки, которые входят в опиоидный рецептор. Морфин имитирует именно эти четыре ключевые точки, то есть общая конфигурация морфина совсем не такая, как у эндорфинов, а принцип действия и попадания в опиоидные рецепторы происходит абсолютно таким же образом.

Опиум и морфин известны человечеству очень давно, потому что наряду с остальными сильнодействующими наркотиками – кокаином или марихуаной – остатки этих растений находят археологи в самых древних раскопах. Растения с наркотикоподобной активностью обнаруживаются и в Америке, и в Индии, и в Египте – во всех зонах, где регистрируются следы пребывания древних цивилизаций. Испокон веков знали, что опиум – подсушенный сок опиумного мака – обладает успокаивающим, слабозейфорическим, снотворным действием. В этом качестве вещество и использовалось.

В XIX веке из опиума химики сумели выделить действующее начало и назвали эту молекулу морфином, полагая, видимо, что основной эффект будет снотворным, потому что Морфей – бог сна. Оказалось, что основные эффекты морфина идут в сторону, во-первых, анальгезии (обезболивания) и, во-вторых, эйфории, то есть влияния на центры положительных эмоций. Морфин еще в XIX веке получил широчайшее использование в медицине, прежде всего в военно-полевой хирургии, в госпиталях.

В середине XIX века морфин стал тотально использоваться для обезболивания. В этот момент оказалось, что человек, если ему вводить морфин, буквально за пару недель становится морфинозависимым, то есть наркоманом. Это было открытием для медицины того времени, потому что до этого момента считали, что наркомания возникает как некая слабость человека: человек стал наркоманом, потому что у него какие-то психологические проблемы, он слаб и так далее. С этого момента к наркомании стали относиться как к заболеванию и с этой точки зрения ее рассматривать, с ней работать.

В XX веке начался поиск рецепторов к морфину, стало известно как работает эта система. Открыты синапсы, где работают и функционируют такие рецепторы. Были найдены эти места связывания белковой молекулы, и их называли опиоидные рецепторы. Известно четыре класса опиоидных рецепторов: μ - (мю), δ - (дельта), κ - (каппа) и ноцицептиновые (ORL₁) рецепторы (таблица 2). Сначала были открыты μ -опиоидные рецепторы – можно сказать, что они главные. μ – от слова «морфин», отсюда и появилось такое обозначение этих рецепторов. Еще через несколько лет открыли эндорфины, то есть пептидные медиаторы, которые действуют на эти рецепторы, чье влияние имитирует морфин.

В 1973 году Кэндис Перт и Соломон Снайдер опубликовали результаты первого подробного радиоизотопного исследования опиоидных рецепторов с использованием ³H-налоксона. Это исследование было признано как первое точное обнаружение опиоидных рецепторов, хотя вскоре после него в этом же году были проведены два других подобных исследования. В 1976 году Мартин и коллеги по результатам исследований *in vivo* на собаках пришли к выводам о существовании нескольких типов опиоидных рецепторов. Для подтверждения их существования предпринимались попытки выделения очищенного белка опиоидных рецепторов, но они были безуспешными. В начале 1990-х годов в молекулярно-биологических исследованиях выяснили структуру и механизм действия опиоидных рецепторов.

При активации опиоидного рецептора ингибируется аденилатциклаза, которая играет важную роль при синтезе вторичного посредника цАМФ (сАМР), а также осуществляется регулирование ионных каналов. Закрывание потенциал-зависимых кальциевых каналов в пресинаптическом нейроне приводит к уменьшению выброса возбуждающих нейромедиаторов (таких как глутаминовая кислота), а активация калиевых каналов в постсинаптическом нейроне приводит к гиперполяризации мембраны, что уменьшает чувствительность нейрона к возбуждающим нейромедиаторам.

В организме система эндорфинов работает в двух основных блоках, совершенно независимых: во-первых, в центрах болевого контроля, во-вторых, в центрах контроля положительных эмоций. Центры контроля проведения боли в основном расположены на входе в спинной мозг и на

входе в головной мозг. Это те зоны, где спинной мозг входит в спинномозговые нервы, а в головной входит тройничный нерв, отвечающий за восприятие болевой чувствительности головы. В них есть специальные синапсы, которые контролируют вход болевых сигналов, и их задача – это не пропускать слабые болевые сигналы. Там все время выделяется немного эндорфинов и энкефалинов, и они сдерживают слабые болевые импульсы.

Это важно, потому что организм все время испытывает небольшие повреждения, а если бы все болевые сигналы передавались дальше в ЦНС, то возникло бы постоянное ощущение боли. Боль как сенсорное явление возникает при повреждениях клеток и тканей. Важно, что повреждается клетка, повреждается ее мембрана, появляются специальные вещества (гистамин), которые дальше запускают импульсы, импульсы передаются в ЦНС, и на уровне коры больших полушарий это воспринимается как боль.

Чтобы заблокировать слабые болевые сигналы, работают эндорфины. Эта система блокирует слабые болевые сигналы, а пропускает только средние и сильные.

Таблица 2 – Расположение и функции опиоидных рецепторов

Рецептор	Подтип	Расположение	Функция
Мю (μ) MOR	μ ₁ , μ ₂ , μ ₃	Головной мозг, кора (слои III и IV), таламус, стриосомы, околосерозное вещество, спинной мозг, студенистое вещество, периферические чувствительные нейроны, желудочно-кишечный тракт.	μ ₁ : анальгезия; физическая зависимость. μ ₂ : эйфория; физическая зависимость, угнетение дыхания, миоз, ослабление перистальтики, желудочно-кишечный тракт. μ ₃ : неизвестна.
Дельта (δ) DOR	δ ₁ , δ ₂	Головной мозг (ядро моста, миндалевидное тело, зрительный бугор, глубокие слои коры), периферические чувствительные нейроны.	Анальгезия, антидепрессантные эффекты, физическая зависимость.

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Каппа (κ) KOP	$\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$	Головной мозг (гипоталамус, околотоводопроводное серое вещество, ограда), спинной мозг, студенистое вещество, периферические чувствительные нейроны.	Анальгезия, седация, миоз, угнетение выработки АДГ, дисфория.
Ноцицеп- тивный рецептор NOP (ORL ₁)	-	Головной мозг (кора, миндалевидное тело, гиппокамп, перегородочные ядра, поводок, гипоталамус), спинной мозг.	Тревожность, депрессия, аппетит, развитие толерантности к μ -агонистам.

Потенциал морфина как агониста опиоидных рецепторов настолько велик, что морфин способен заблокировать вообще любую боль – не только слабую, но и среднюю, сильную и даже сверхсильную боль. При этом система работает так, что опиоидное торможение стоит над болевыми входами. Спинномозговые нервы приносят и кожную чувствительность, и температурную, но там нет синапсов с эндорфинами. Они есть только там, где идет передача боли. Поэтому использование морфина включает только болевые каналы, при этом продолжают тактильные ощущения – не так, как под действием новокаина.

Синапсы, где работают эндорфины, наиболее чувствительны к формированию привыкания и зависимости. Если их стимулировать морфином, то они в ответ начинают снижать свою активность, морфин – это агонист опиоидных рецепторов. При слишком сильном обезболивающем сигнале опиоидные рецепторы уходят, синтез эндогенных эндорфинов уменьшается. Для того чтобы заблокировать боль, приходится повышать дозу (это называется привыкание), а в тот момент, когда происходит отказ от опиоида, оказывается, что эта система вообще не работает: малейшие слабые болевые сигналы беспрепятственно проходят, тело болит, возникают абстинентные синдромы, которые в случае зависимости от морфина или его производного героина отягощены болевым синдромом.

В этом огромная опасность зависимости именно от опиоидов по сравнению с другими тяжелыми наркотиками. При абстинентном синдроме возникают очень мощные болевые ощущения, потому что, когда человек зависим от никотина, кокаина, алкоголя, развиваются депрессии, галлюцинации, но тело не болит с такой интенсивностью.

В случае морфино-героиновой зависимости возникает очень мощный болевой синдром и человек может погибнуть от сердечно-сосудистой недостаточности.

В центрах положительных эмоций существует эндорфиновое торможение. В центре положительных эмоций генерируется состояние радости, если что-то удачно сделано, но, чтобы радость не была слишком сильной, над этими центрами стоит ГАМК-торможение, существуют ГАМК-нейроны, которые не дают слишком радоваться. Биологически это оправдано, потому что радость должна быть в разумных пределах.

Чтобы ГАМК-нейроны не ввели в депрессию, над ними есть еще эндорфиновое торможение, поэтому, когда используется морфин, помимо обезболивания, анальгезии, вторым эффектом является торможение тормозного блока над центрами положительных эмоций. Возникает эйфория, которая для наркоманов особенно привлекательна. Проблема в том, что привыкание и зависимость возникают очень быстро и на синдроме отмены развивается черная депрессия - вообще никаких положительных эмоций, и это очень тяжелая ситуация.

Таким образом, эндорфиновая система и связанные с ней лекарственные препараты, такие как морфин и его производные, - это, с одной стороны, важнейшая система контроля боли, а с другой стороны, мишень для действия самых опасных наркотиков, потому что именно наркотики морфинового ряда легче всего формируют зависимость, привыкание, из этой зависимости выбраться тяжелее всего.

Эти наркотические свойства морфина были открыты в XIX веке, и всю вторую половину XIX века химики искали, что сделать с морфином, чтобы обезболивание осталось, а привыкание и зависимость не возникали. Ничего не зная о принципах работы синапсов, они вслепую модифицировали эту молекулу. Получилась молекула, которая в 10 раз активнее морфина, стало возможно использовать меньшую дозу. Ее называли «героическое обезболивающее» (сокращенно – героин), а потом оказалось, что привыкание и зависимость возникают еще быстрее, и в настоящее время героин – это самый опасный наркотик. Человеку, который попал в эту ситуацию, крайне тяжело выбраться из привыкания, из зависимости, он совершенно отключается от окружающего мира, потому, что специфика морфиногероинового действия состоит в том, что человек почти не взаимодействует с окружающим миром, потом он два-три часа приходит в себя, а потом начинается абстинентный синдром, и он готов ради новой дозы на все что угодно. Поэтому это тяжелейшая проблема, и, безусловно, морфин и героин относятся к наркотикам, которые даже один раз ни в коем случае нельзя пробовать, потому что даже при однократном использовании героина можно сломать синапсы в центрах положительных эмоций, в центрах болевого контроля, и это может оказаться фатальным.

Таблица 3 – Некоторые экзогенные лиганды и их сродство к различным типам опиоидных рецепторов

Вещество	Сродство к рецепторам		
	μ	δ	κ
Морфин	++	+	+
Героин, Метадон, Фентанил	++		
Сальвинорин А			+
Кодеин, Оксикодон, Гидрокодон, Декстропропоксифен	±		
Буторфанол	--		++
Пентазоцин	±		+
Бупренорфин	±	--	--
Налорфин	-		+
Нальбуфин	--		++
Налоксон и Налтрексон	--	-	-

Примечания: ++: сильный агонист, +: агонист, ±: частичный агонист, -: антагонист, --: сильный антагонист.

Эндорфины часто возникают «в связке» с выделением адреналина. При долгих тренировках в организме выделяется адреналин, усиливается боль в мышцах, и вследствие этого начинают вырабатываться эндорфины, которые уменьшают боль, повышают реакцию и скорость адаптации организма к нагрузкам.

Выработка эндорфинов увеличивается в ответ на стресс, – как защитная реакция, с целью обеспечения физиологического выхода из стресса, то есть без срыва адаптации и без формирования постстрессорных нарушений и заболеваний. В 1988 году впервые была сформулирована подтвердившаяся впоследствии гипотеза о так называемых стресс-лимитирующих системах организма, которые задействуются при активации внешних и внутренних стресс-факторов. Ключевой стресс-лимитирующей системой является опиоидная система. Также увеличение выработки эндорфинов приводит к снижению болевых ощущений.

Было установлено, что эндорфины выделяются у лабораторных животных, подвергающихся периодическим электрическим ударам в металлической клетке, иммобилизационному или холодовому стрессу. Кроме того, считается, что эндорфины производятся в организме человека во время боевых действий, спортивных соревнований и т. п., что позволяет до определенной степени игнорировать боль и мобилизовать резервы. О том, что раны победителей заживают быстрее, чем раны побежденных, было известно еще в Древнем Риме.

Популярное представление о том, что эндорфины являются «гормонами счастья» или «гормонами радости», базируется на том, что

введение в организм наркотиков, сходных с эндорфинами, в частности морфина и других опиатов, приводит к сильной эйфории. На самом деле, эйфория вызывается побочным действием на другие нейромедиаторы, в частности дофамин. Кроме того, существуют другие сильные эйфоретики, не имеющие отношения к эндорфинам, например кокаин и MDMA (экстази), почти все они являются агонистами дофаминовых рецепторов.

Необходимость регулирования и повышения уровня эндорфинов в организме является важной медицинской проблемой.

При многих патологических состояниях и заболеваниях, особенно протекающих с выраженными болевыми синдромами, и/или на фоне депрессии, а также вообще протекающих неконструктивно и плохо поддающихся стандартному лечению, у пациентов отмечается истощение эндорфинергической системы, снижение базового уровня эндорфинов (эндорфинодефицит).

К настоящему времени известны как естественные, так и искусственные способы повышения уровня эндорфинов в организме.

Прослушивание нравящейся музыки (музыкотерапия), занятия спортом, новые позитивные впечатления, поедание шоколада и т. п. приводят к естественному повышению уровня эндорфинов в крови, что повышает настроение, улучшает самочувствие и психофизиологический статус. Однако это происходит только в тех случаях, когда эндорфинергические структуры функционируют нормально.

Для коррекции нарушений, помощи при заболеваниях этого недостаточно. Необходимо или введение самих эндорфинов и их синтетических аналогов, или стимуляция их выработки различными способами.

В клинических исследованиях в мире в разное время были предложены методы коррекции уровня эндорфина. Так, например, в эксперименте показана определенная эффективность введения в желудочки мозга β -эндорфина, выделенного из гипофизов животных, в виде микроинъекций. При этом возникала достоверная анальгезия.

В 70-х гг. XX века в США подробно изучалась прямая электростимуляция с помощью микроэлектродов стволовых структур головного мозга (вентральные ядра гипоталамуса, околотоварное серое вещество, ядра шва) с целью обезболивания.

В дальнейшем было установлено, что именно эти структуры, получившие название антиноцицептивных, ответственны за выработку эндорфинов.



Рисунок 23 – Эксперимент Джеймса Олдса. Крыса с вживленным в центр удовольствия электродом

Проводились также исследования эффектов введения в кровь синтетического аналога энкефалинов (даларгина). Изучались и были доказаны эндорфинергические механизмы акупунктурной анальгезии.

В институте Рослина был создан кремниевый микрочип с перспективой использования для обезболивания – электронные имплантаты.

Методом терапии, который изначально базировался на избирательной неинвазивной активации антиноцицептивных структур, является ТЭС-терапия, эндорфинный механизм и клиническая эффективность которой были подтверждены многочисленными лабораторными и клиническими исследованиями.

11. ОКСИТОЦИН

Окситоцин – нейропептид и пептидный гормон паравентрикулярного ядра гипоталамуса, который транспортируется в заднюю долю гипофиза, где накапливается (депонируется) и выделяется в кровь. Имеет олигопептидное строение.

Окситоцин представляет собой пептидную молекулу – это девять аминокислот, формирующих небольшое кольцо. Эта молекула появляется в эволюции достаточно рано и везде, где есть проявление родительской заботы, даже у рыб, встречается окситоцин или окситоциноподобные молекулы. У млекопитающих окситоцин приобретает более широкие функции: он отвечает не только за формирование родительской заботы, а с ним связано вообще формирование привязанности в паре, привязанности в стае, группе.

В лактирующей молочной железе окситоцин вызывает сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы и протоки молочной железы. Благодаря этому молоко, выработанное под воздействием гормона пролактина, выделяется из молочной железы. При молочном кормлении окситоцин поступает в молочную железу, помогая молоку проходить в субальвеолярные протоки, откуда молоко выделяется в молочные протоки и молочные цистерны. Когда детеныш сосет материнскую грудь, механическая стимуляция соска передается на гипоталамус. В нем находятся нейроны, управляющие выделением окситоцина и пролактина. Эти гормоны выходят в кровь, воздействуют на молочную железу – выделяется больше молока, возникает система с положительной обратной связью. Это влияет на центры родительского поведения, возникают положительные эмоции, и привязанность к детенышу усиливается. Возникают положительные эмоции. Это очень важно, потому что от этого зависит здоровье детеныша, его иммунитет.

Длительный латентный период (до 30 с) рефлекса молокоотдачи обусловлен транспортом гормона кровью к молочной железе. Стрессовые ситуации (испуг, болезненные манипуляции, грубое обращение) подавляют рефлекс молокоотдачи вследствие гиперактивизации симпатических адренергических нервов молочной железы и всей симпатической нервной системы, начинающей в таких случаях индуцировать секрецию катехоламинов. Это ведет к сокращению капилляров и уменьшению доступа окситоцина к молочной железе, а также к пониженному выделению его из гипоталамуса. В случае переполнения молочной железы молоком настолько, что при этом нарушается капиллярная циркуляция, также перекрывается доступ окситоцина к миоэпителиальным клеткам.

Окситоцин оказывает стимулирующее действие на гладкую мускулатуру матки, повышает сократительную активность и, в меньшей степени, тонус миометрия. В малых концентрациях окситоцин

увеличивает частоту и амплитуду сокращений матки, в больших концентрациях способствует повышению тонуса матки, учащению и усилению ее сокращений (вплоть до тетанических сокращений или развития тонической контрактуры матки). Окситоцин содействует сокращению шейки матки перед родами и в течение второго и третьего периода схваток. Выделение окситоцина во время грудного вскармливания производит умеренные, но часто болезненные сокращения во время первых недель лактации. Это служит для свертывания крови в креплении плаценты в матке. Хотя у лабораторных мышей, лишенных рецепторов окситоцина, репродуктивное поведение и роды нормальные. Окситоцин применяют после гинекологических операций для остановки маточного кровотечения.

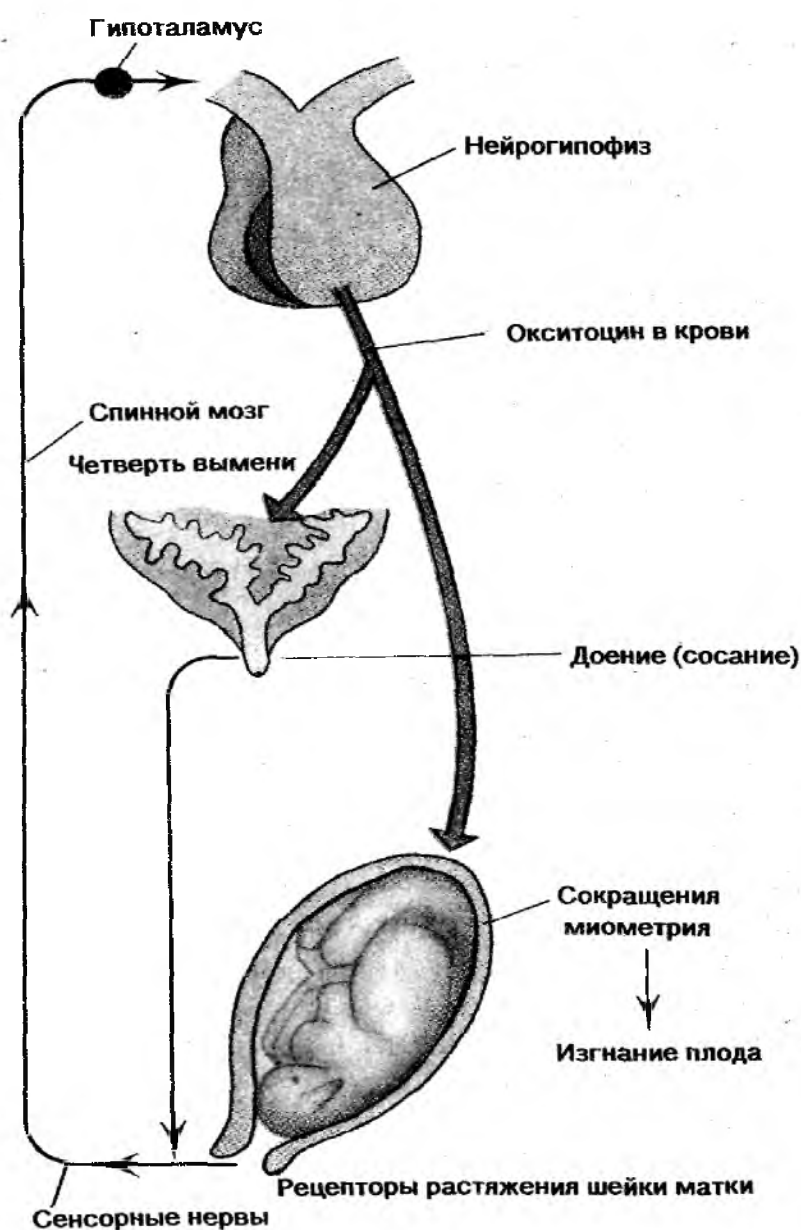


Рисунок 24 – Схема выделения и действия окситоцина

В опытах на коровах показано, что уровень окситоцина в крови в предродовой период очень низок. Во время родов он резко повышается, контролируя сокращения миометрия при изгнании плода.

В меньшей степени окситоцин оказывает стимулирующий эффект на сокращение мышц кишечника, мочевого пузыря, мочеточников, влагалища.

Действие окситоцина проявляется через 1-3 минуты при подкожном или внутримышечном введении, длится 20-30 минут. При беременности в плазме крови, органах-мишенях, плаценте появляется специфический фермент окситоциназа, инактивирующий эндогенный и экзогенный окситоцин. Окситоцин в основном метаболизируется в печени. Незначительное количество выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения из плазмы составляет 3-5 минут.

Синтетический окситоцин имеет все те же биологические свойства, что и природный гормон. Окситоцин применяют для лечения животных с патологией родов и послеродового периода (слабые схватки во время родов, задержание последа, воспалительные процессы матки, субинволюция); при проведении кесарева сечения для сокращения матки и уменьшения кровотечения; для лечения свиноматок с синдромом метрит-мастит-агалактия (ММА), а также при лечении животных с маститом, для более быстрого и полного освобождения пораженной четверти вымени от скопившегося секрета.

Окситоцин применяют женщинам для стимуляции родовой деятельности или при ее слабости (препарат наиболее эффективен при преждевременном отхождении околоплодных вод). Назначают также для профилактики и лечения гипотонических маточных кровотечений в раннем послеродовом периоде (в том числе для ускорения инволюции матки), для искусственной стимуляции родовой деятельности при осложнениях беременности, для усиления сократительной способности матки при кесаревом сечении, усиления процесса лактации.

Противопоказаниями к применению окситоцина являются: несоответствие размеров таза и плода, поперечное положение плода, разрыв матки, гиперчувствительность к компонентам препарата.

Окситоцин очень важен и для процесса родов, и для дальнейшего ухода за детенышами, особенно у млекопитающих, где лактация – необходимый компонент материнской заботы.

Кроме гормональных сигналов на формирование родительской заботы воздействуют сенсорные стимулы, которые передаются от детеныша и воспринимаются анализаторами родителей. Это многочисленные зрительные, слуховые, обонятельные сигналы. У разных видов животных это организовано по-разному. У млекопитающих это *baby shape*, то есть общая присущая детенышам форма: большая голова, большие глаза, достаточно короткие конечности. Эти формы воздействуют на центры родительского поведения, и начинается

выделение пролактина, окситоцина, усиливается родительская мотивация.

Проделано много прямых измерений концентрации окситоцина, пролактина в крови при воздействии различных сенсорных признаков, касающихся детенышей. Существует зависимость от концентрации окситоцина и пролактина и уровнем родительской заботы не только в женском, но и в мужском организме.

Влияние окситоцина на сексуальное поведение человека окончательно не выяснено. По крайней мере, в двух исследованиях обнаружили увеличение в лимфе окситоцина при оргазме, как у мужчины, так и у женщины. Уровень окситоцина в лимфе заметно возрастает при оргазме во время стимуляции и становится выше обычного через пять минут после начала возбуждения.

Авторы одного из исследований предположили, что влияние окситоцина на эластичность мышц может способствовать переносу спермы к яйцеклетке. Измерения уровня окситоцина в сыворотке крови у женщин до и после сексуального возбуждения подтвердили, что окситоцин играет важную роль в сексуальном возбуждении. Это же исследование подтвердило, что возбуждение половых путей привело к мгновенному увеличению окситоцина после оргазма. Значительное количество исследований было посвящено исследованию сексуального возбуждения у мужчин и женщин.

Окситоцин вызывает чувство удовлетворения, снижения тревоги и чувство спокойствия рядом с партнером. Многие исследования доказали связь окситоцина в человеческих отношениях, повышении доверия и уменьшения страха. Это позволило предположить, что окситоцин может влиять на области мозга, ответственные за поведение, страх и тревогу.

Из-за сходства с вазопрессином окситоцин может незначительно уменьшать выделение мочи. У некоторых видов животных окситоцин может стимулировать выделение натрия почками (натрийурез), а у людей высокие дозы окситоцина могут привести к гипонатриемии.

Окситоцин и рецепторы окситоцина находятся также в самом сердце у некоторых грызунов, а гормон может играть роль в эмбриональном развитии сердца путем содействия дифференциации кардиомиоцитов. Однако недостаток либо окситоцина, либо его рецепторов у лабораторных мышей не приводил к сердечной недостаточности.

Окситоцин при определенных обстоятельствах косвенно препятствует выделению адренокортикотропного гормона и кортизола, и в некоторых ситуациях может рассматриваться и антагонистом вазопрессина.

Системное введение окситоцина быстро улучшает регенерацию мышц путем повышения пролиферации стволовых клеток в результате активации сигнального пути MAPK / ERK в старых мышцах. Учитывая то, что окситоцин является препаратом, одобренным FDA, его введение

пациентам может стать потенциально новым и безопасным способом борьбы со старением мышц.

Окситоцин может быть связан с аутизмом и может быть эффективным средством для лечения аутизма и связанного с аутизмом поведения. Лечение окситоцином расширило способности эмоционального поведения у взрослых аутистов. Два соответствующих исследования у взрослых, в 2003 и 2007 годах, показали, что окситоцин снизил повторение аутистического поведения и улучшил выражение эмоций аутистами. Через интраназальное введение окситоцина было обнаружено улучшение эмоции узнавания у детей в возрасте 12 лет с диагнозом расстройства аутистического спектра. Окситоцин связывают с аутизмом в таком смысле, что аутизм определяется делецией гена, содержащего ген рецептора окситоцина (OXTR). Исследования с участием европеоидов и монголоидов Китая дали основания для связывания OXTR с аутизмом. После ингаляционного лечения окситоцином аутистические пациенты проявляют более активное социальное поведение. Польза и побочные эффекты лечения аутизма окситоцином в настоящее время досконально не исследованы. Поэтому лечение окситоцином рекомендовано, по возможности, проводить в условиях, релевантным клиническому стационару.

В опытной группе испытуемые, которым назально введен окситоцин, проявляют «высокий уровень доверия» вдвое чаще, чем контрольная группа, которая не получала окситоцина. Назальное введение окситоцина демонстрировало уменьшение страха, возможно, из-за подавления миндалевидного тела (которое считается ответственным за страх общения). Некоторые исследователи утверждают, что окситоцин оказывает общее воздействие на усиление и других социальных эмоций: после интраназального введения окситоцина увеличивается чувство зависти и злорадства. Некоторые функции обучения и памяти ослабляются после применения окситоцина.

Обнаружено воздействие окситоцина на психоэмоциональную сферу человека. Окситоцин вызывает более благожелательное расположение к другим людям, позволяет верить словам конкретного человека, однако только в определенных случаях: это относится только к внутригрупповым отношениям - отношение человека к людям из других групп не изменяется ни в лучшую, ни в худшую сторону (так называемый «парохиальный альтруизм»).

Другие исследования, проведенные на мужчинах, показывают, что у мужчин под действием окситоцина улучшается способность понимать настроение других людей по выражению лица, они начинают чаще смотреть собеседнику в глаза, а также становятся более доверчивыми, иногда даже чрезмерно (например, доверие не снижается даже после обмана). В обычной ситуации, если человеку сообщить неприятное известие, когда он смотрит на чье-то лицо, то это лицо впоследствии

будет ему казаться менее привлекательным. Однако этого не происходит у мужчин, которым закапали в нос окситоцин.

Исследования также показали, что влияние окситоцина на мужскую психику состоит в избирательном повышении чувствительности (восприимчивости) к социально значимым сигналам, имеющим «положительную» окраску. Окситоцин делает мужчин более восприимчивыми к сигналам и стимулам, несущим информацию, важную для установления хороших отношений (например, дружеских и сексуальных) с другими людьми. Отдельные исследования, проведенные на мужчинах, показали, что введение окситоцина снижает у мужчин эгоизм и повышает парохильный альтруизм, то есть усиливает «внутригрупповую любовь» и доверие к «своим», но при этом не повышает «межгрупповую ненависть» и недоверие к «чужакам».

Исследования на крысах показали, что под действием окситоцина самцы после спаривания становятся спокойнее и смелее. У самок млекопитающих окситоцин регулирует привязанность к своим детенышам.

В исследованиях группы австралийских ученых, проведенных на крысах, было выяснено, что инъекции этого гормона в больших дозах делают животных маловосприимчивыми к спиртному. Это может, как отмечают специалисты, помочь в лечении алкогольной зависимости человека.

12. ВАЗОПРЕССИН

Вазопрессин, или *антидиуретический гормон* (АДГ) – пептидный гормон гипоталамуса, найденный у большинства млекопитающих. В большинстве случаев содержит аргинин, поэтому его можно также называть аргинин-вазопрессином или аргипрессином. Гормон накапливается в задней доле гипофиза (в нейрогипофизе) и оттуда секретируется в кровь. Его основными функциями является сохранение жидкости в организме и сужение кровеносных сосудов. Вазопрессин регулирует количество воды в организме, увеличивая реабсорбцию в собирательных трубках почки (повышая концентрацию мочи и уменьшая ее объем), которые получают разбавленную (неконцентрированную) мочу, произведенную функциональной единицей почки, нефроном. Вазопрессин увеличивает водную проницаемость собирательных трубочек почки. Секреция гормона увеличивается при повышении осмолярности плазмы крови и при уменьшении объема внеклеточной жидкости. Имеет также ряд эффектов на кровеносные сосуды и головной мозг.

Вазопрессин состоит из 9 аминокислот: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-(Arg или Lys)-Gly. У большинства млекопитающих в позиции 8

находится аргинин (аргинин-вазопрессин, AVP), у свиней и некоторых родственных животных – лизин (лизин-вазопрессин, LVP). Между остатками Cys₁ и Cys₆ формируется дисульфидная связь.

Структура окситоцина очень похожа на структуру вазопрессина. Это тоже пептидный гормон с дисульфидным мостиком, и его последовательность аминокислот отличается только в двух положениях. Гены окситоцина и вазопрессина расположены на одной хромосоме и разделены в большинстве случаев относительно маленьким расстоянием (меньше чем 15,000 оснований). Подобие этих двух пептидов может вызвать некоторые перекрестные реакции: у окситоцина есть небольшая антидиуретическая активность, а высокие уровни АДГ могут вызвать сокращения матки.

Большая часть гормона синтезируется крупноклеточными нейронами супраоптического ядра гипоталамуса, аксоны которых направляются в заднюю долю гипофиза («нейрогипофиз») и образуют синаптоподобные контакты с кровеносными сосудами. Вазопрессин, синтезированный в телах нейронов, аксонным транспортом переносится к окончаниям аксонов и накапливается в пресинаптических везикулах, секретируется в кровь при возбуждении нейрона.

Таблица 4 – Рецепторы вазопрессина и эффекты их стимуляции

Гены	Рецеп- торы	Сигнальные пути	Местоположе- ние	Эффекты
AVPR1A	V _{1A} (V ₁)	G-белок, фосфатидилинозитол/ кальций	Гладкие мышцы кровеносных сосудов, тромбоциты, гепатоциты	Сужение сосудов, миокардиаль- ная гипертрофия скопление тромбоцитов, гликогенолиз, утробное сокращение
AVPR1B	V _{1B} (V ₃)	G-белок, фосфатидилинозитол/ кальций	Передняя доля гипофиза	Секреция АСТН, пролактин эндорфины
AVPR2	V ₂	G _s -белок, аденилатциклаза/ цАМФ	Мембрана собирательной трубочки, сосудистого эндотелия и клеток гладких мышц кровеносных сосудов	Вставка водных кана- лов AQP-2 в апикальную мембрану, индукция синтеза AQP-2

Все вазопрессиновые рецепторы являются классическими мембранными рецепторами, связанными с гетеротримерными G-белками. V_{1A} и V_{1B} -рецепторы (V_1R) связаны с G_q -белками и стимулируют фосфолипазно-кальциевый механизм передачи гормонального сигнала. V_1R в почках имеют высокую плотность на эпителиальных клетках собирательных трубочек. V_{1A} -рецепторы найдены на гладких мышцах кровеносных сосудов и вызывают сужение сосудов увеличением внутриклеточного кальция через фосфоинозитольный каскад. V_1R также есть на кардиомиоцитах, в мозге, яичке, верхнем шейном узле, печени.

Агонисты этих рецепторов являются когнитивными стимуляторами и устраняют нарушения в пространственной памяти, вызванные скополамином; антагонисты ухудшают воспроизведение памяти. Использование этих веществ ограничено способом введения. В качестве примера агонистов V_1R , действующих на память, можно привести NC-1900 и [pGlu4,Cyt6]AVP₄₋₉.

V_{1B} (V_3)-рецепторы экспрессируются в передней доле гипофиза (аденогипофиз) и головном мозге, где вазопрессин выступает в роли нейромедиатора. Они отвечают за поведенческую и нейроэндокринную адаптацию к стрессу, а также принимают участие в некоторых психиатрических состояниях, в частности, в депрессиях. Изучение этих рецепторов происходит в основном с использованием селективного антагониста SSR149415.

V_2 -рецепторы связаны с G_s -белками и стимулируют аденилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала. Локализованы преимущественно в собирательной трубке почки. Известный антимочегонный эффект вазопрессина происходит через активацию V_2R . Вазопрессин регулирует водное выделение почки, увеличивая осмотическую водную проходимость почечной трубочки сбора. Этот эффект объяснен сцеплением V_2R с G_s , который активирует цАМФ.

Эти рецепторы являются мишенью многих лекарств для борьбы с несахарным диабетом. В центральной нервной системе эти рецепторы могут быть мишенью для борьбы с когнитивными расстройствами, но единственным веществом, действие которого было предметом подробных исследований, является агонист этих рецепторов DDAVP (десмопрессин, 1-деамино-8-D-аргинин-вазопрессин), усиливающий память и когнитивные способности.

В аденогипофизе вазопрессин, наряду с кортикотропин-рилизинг-гормоном, стимулирует секрецию АКТГ.

Вазопрессин является (наряду с натрийуретическими пептидами, альдостероном и др.) одним из гормонов, регулирующих выведение воды почками.

Его связывание с V_2 -рецепторами собирательной трубки приводит к встраиванию в апикальную мембрану ее главных клеток белка водных

каналов аквапорина 2, что увеличивает проницаемость эпителия собирательной трубки для воды и ведет к усилению ее реабсорбции (обратному всасыванию в кровь). При отсутствии вазопрессина, например при несахарном диабете, суточный диурез у человека может достигать 20 л, тогда как в норме он составляет 1,5 литра.

В экспериментах на изолированных почечных канальцах вазопрессин увеличивает реабсорбцию натрия, тогда как на интактных животных вызывает увеличение экскреции этого катиона. Каким образом разрешить это противоречие, до настоящего времени не ясно.

Конечным эффектом действия вазопрессина на почки являются увеличение содержания воды в организме, рост объема циркулирующей крови (ОЦК) (гиперволемия) и разведение плазмы крови (гипонатриемия и понижение осмолярности).

Тонкий водно-солевой баланс - очень гомеостаза, то есть относительного динамического постоянства внутренней среды организма.

Как и голод, жажда зависит от состава плазмы крови. Кровь - основная транспортная система. Растворимость различных веществ, вязкость крови и другие свойства и параметры зависят от солевого состава. В плазме крови млекопитающих содержится около 0,7 % ионов натрия и хлора. Есть и другие ионы, и в сумме они дают 0,9 % различных солей, анионов и катионов в плазме.

Поэтому в критической ситуации можно заменить кровь физиологическим раствором - 0,9 % раствором натрия хлорида. Часто в физиологическом растворе разводятся лекарственные препараты.

Концентрации воды и натрия хлорида тесно связаны. В гипоталамусе есть нервные клетки, которые на это реагируют. Они находятся спереди от центров голода и образуют центр жажды. Это паравентрикулярные и супраоптические ядра гипоталамуса. Когда концентрация натрия хлорида начинает расти – возникает жажда. Центр жажды гипоталамуса начинает посылать сигналы через миндалину в лобную кору больших полушарий. Параллельно происходят вегетативные и эндокринные изменения, которые позволяют экономить воду. Они позволяют организму продержаться до ближайшего принятия воды.

Проблема дефицита воды актуальна для всех сухопутных животных, а особенно для тех, которые живут в пустыне. Эволюция создает потрясающие механизмы экономии и добычи воды, например, из жира и крахмала – так называемая метаболическая вода. Некоторые животные вообще никогда не пьют и не едят влажной пищи, а питаются, например, сухим зерном. Они добывают воду за счет химических реакций.

Приматы в этом отношении очень далеки от такого уровня совершенства. Организм человека нуждается в большом количестве воды каждый день. Для человека средняя потребность в воде – два-три литра в день при комфортном климате и умеренной нагрузке. Если нагрузка

большая, климат сухой (с дыханием тоже уходит много воды), то потребность возрастает до четырех и даже пяти литров.

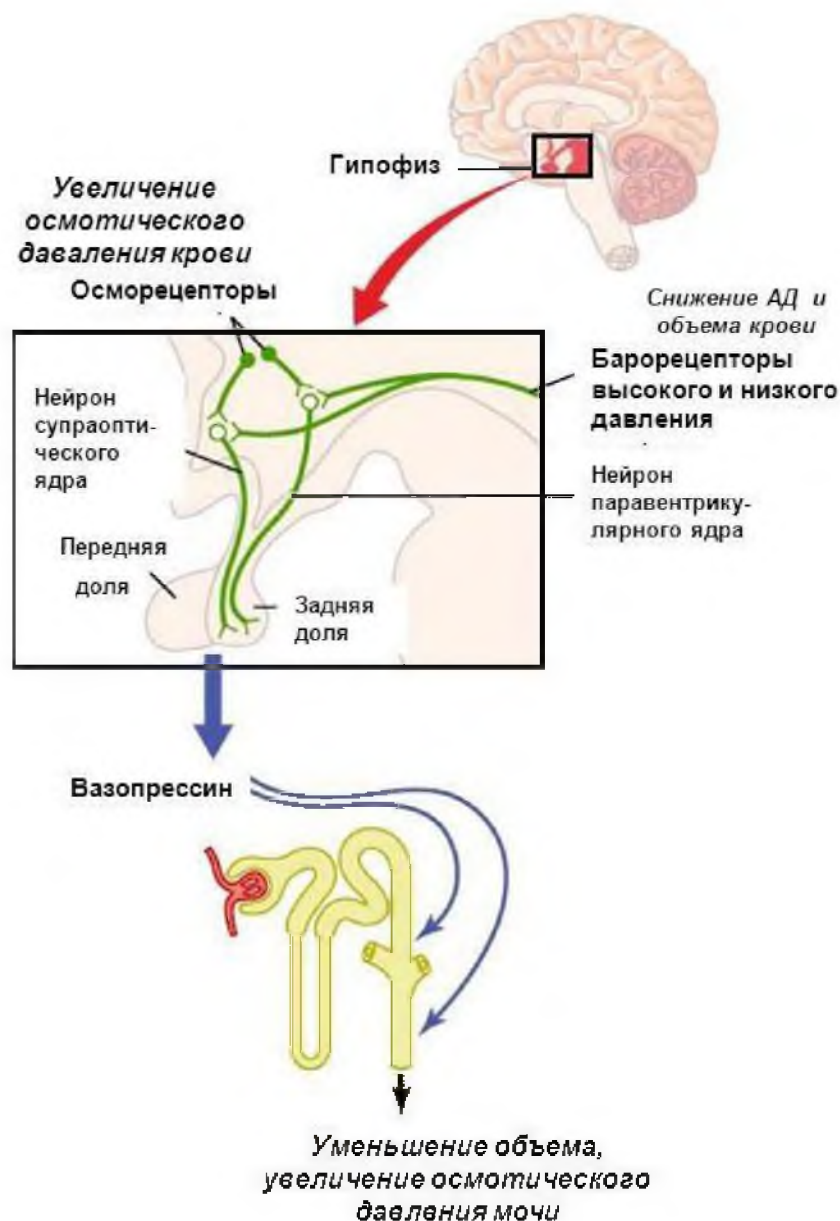


Рисунок 25 – Механизм действия вазопрессина на нефроны почек

Реакция переднего гипоталамуса на концентрацию натрия хлорида – это первый уровень. Но есть реакция на концентрацию самых разных солей в цитоплазме. Если она сработала, жажда становится невыносимой. Задача поддержания водно-солевого обмена актуальнее, чем задача питания, потому что без еды человек может прожить три-четыре недели, а без воды – всего три-четыре дня (максимум пять-шесть). Без воды нарушения наступают гораздо быстрее. Поэтому чувство жажды гораздо сложнее переносить, чем чувство голода, и оно мощно подталкивает к двигательным реакциям.

При жажде наиболее важны паравентрикулярные ядра гипоталамуса. Помимо генерации импульсов, создающих ощущение питьевой потребности, они синтезируют вазопрессин – важнейший гормон водно-солевого обмена. Вазопрессиновая молекула вырезается из белкового предшественника и транспортируется по аксонам нейронов гипоталамуса в заднюю долю гипофиза. Задняя доля, или нейрогипофиз, – место, где подобные молекулы выбрасываются в кровь. Попадая в кровь, вазопрессин работает как гормон.

Нейроны центров жажды сочетают в себе свойства нервных и эндокринных клеток. Их так и называют – нейроэндокринные клетки. Они проводят электрические импульсы и выделяют гормон так, как обычные нейроны выделяют медиатор. Дальнейшая судьба молекул вазопрессина отличается от судьбы медиаторов, которым нужно подействовать здесь и сейчас на другую клетку. Вазопрессин попадает в кровь, разносится по организму и дает разнообразные эффекты.

Основной мишенью вазопрессина являются кровеносные сосуды. Повышается их тонус и кровяное давление. Этот эффект отражен в самом названии «вазопрессин». Но главный эффект гормона – воздействие на почки. Они начинают экономить воду, моча становится более концентрированной. Вазопрессин влияет на самые разные нейроны в мозге, в том числе в коре больших полушарий, усиливая чувство жажды. Под действием вазопрессина улучшается память, что обеспечивает запоминание дороги к водопою. Поэтому на основе вазопрессина создают препараты ноотропного ряда. Кроме этого, вазопрессин связан с верностью и моногамией.

Каждая почка содержит примерно один миллион нефронов. Нефрон представляет собой сложным образом сконфигурированную систему трубочек, внутри которой из капилляров продавливается плазма крови. Продавленная плазма называется первичной мочой. Пока она стекает по нефрону, все полезное возвращается обратно в кровь. Это два основных этапа мочеобразования – фильтрация и обратное всасывание (реабсорбция).

Фильтрация в нефронах почек идет с высокой интенсивностью. В организме человека образуется около 170 литров первичной мочи в сутки. Плазма крови очищается от отходов в этой системе.

Основные отходы, которые выводятся почками, – это отходы азотистого обмена, мочевины. В организме постоянно распадаются белки и аминокислоты, и их продукты распада необходимо удалять. На килограмм веса распадается примерно 1 грамм белка. Это определяет пищевую потребность в белках. Продукты распада азотистых соединений довольно ядовиты, и для их удаления эволюция специально создала выделительную систему. У беспозвоночных колоссальное разнообразие выделительных систем, а у позвоночных – нефроновые.

В первичную мочу уходит практически все из плазмы, кроме

крупных белковых молекул. Уходит вода, различные ионы, соли, глюкоза, аминокислоты, мочевины. 99 % объема первичной мочи всасывается обратно. Стенки нефронов тратят огромное количество энергии, чтобы от 170 литров первичной мочи осталось примерно полтора литра вторичной – той, которая удалится из организма. Обратно всасывается глюкоза, аминокислоты, около 99 % воды, соли в том количестве, в котором они нужны. Со вторичной мочой уходит избыток солей и вся мочевины.

За счет базового уровня выделения вазопрессина обратно в кровь возвращается 99 % воды. Но если активировались центры жажды, вазопрессина начинает выделяться больше, а обратно всасывается уже, например, 99,5 % воды. Казалось бы, небольшая разница, но это означает, что удастся сэкономить пол-литра жидкости.

Для регуляции обратного всасывания на клетках, которые составляют стенки нефронов, находятся белковые молекулы под названием «аквапорины». Это каналы, вставленные в мембраны и предназначенные для воды. Через них вода из первичной мочи может переходить в цитоплазму клетки, а затем уходить в кровеносный сосуд. Когда повышается уровень вазопрессина, на мембране появляется больше активных аквапоринов. Часть из них всплывает из цитоплазмы.

Параллельно с водой всасывается натрий и калий. На натрий уходит очень много энергии, поэтому почки – очень энергозатратный орган. Больше всего энергии на грамм веса тратит мозг, но второе место занимают почки. И только на третьем месте – сердце.

Если принять много жидкости, осморецепторы центра жажды гипоталамуса фиксируют, что натрия хлорида в крови стало слишком мало, например 0,6 %. Это снижает выделение вазопрессина. Часть аквапоринов выключается, обратное всасывание воды снижается с 99 % до 98 %, 96 %, и даже 94 %. Лишний литр, полтора или два жидкости эффективно уходят из организма.

Это важнейшие гомеостатические реакции, которые позволяют держать относительно постоянный объем крови. Избыточный объем – нагрузка на сердце, повышенное кровяное давление и вероятность развития отеков. Поэтому к советам диетологов пить воду при любом удобном случае нужно относиться с осторожностью. Большой избыток воды не полезен. Полезно пить слегка подсоленную воду. Это и есть минеральная вода. Она ближе по составу к плазме, к гомеостатическим показателям.

Через V_{1A} -рецепторы вазопрессин повышает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов, в особенности ЖКТ, повышает сосудистый тонус и таким образом вызывает увеличение периферического сопротивления. Благодаря этому вазопрессин повышает артериальное давление. Однако при физиологических концентрациях гормона его сосудодвигательный эффект невелик.



Рисунок 26 – Влияние вазопрессина на организм

Вазопрессин имеет гемостатический (кровоостанавливающий) эффект за счет спазма мелких сосудов, а также за счет повышения секреции из печени, где находятся V_{1A} -рецепторы, некоторых факторов свертывания крови, в особенности фактора VIII (фактор Виллебранда) и уровня тканевого активатора плазмина, усиления агрегации тромбоцитов. В больших дозах АДГ вызывает сужение артериол, что приводит к увеличению АД. Развитию гипертензии способствует также наблюдающееся под влиянием АДГ повышение чувствительности сосудистой стенки к констрикторному действию катехоламинов. В связи с этим АДГ и получил название «вазопрессин».

В головном мозге вазопрессин участвует в регуляции агрессивного поведения. Предполагается его участие в механизмах памяти. Аргинин-вазопрессин, а точнее его V_{1A} -рецептор в мозге, играет роль в социальном поведении, а именно в нахождении партнера, в родительском инстинкте у животных и отцовской любви у мужчин. У прерийных (степных) полевок (*Microtus ochrogaster*), которые, в отличие от родственных им горных и луговых (пенсильванских), строго моногамны (верны своим партнерам), из-за большей длины промотора-микросателлита RS3 перед геном рецептора увеличена его экспрессия. Кроме того, полигамные полевки с большей, чем у других, длиной RS3 более верны своим партнерам и, более того, «донжуанов» можно превратить в верных мужей, повысив экспрессию вазопрессинового рецептора в мозге. Сообщается также, что выявлена корреляция между длиной микросателлита-промотора и крепостью семейных отношений у людей.

Главным стимулом для секреции вазопрессина является повышение осмолярности плазмы крови, обнаруживаемое осморекцепторами в самих

паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса, в области передней стенки третьего желудочка, а также, по-видимому, печени и ряда других органов. Кроме того, секреция гормона повышается при уменьшении ОЦК, которое воспринимают волюморецепторы внутригрудных вен и предсердий. Последующая секреция AVP приводит к коррекции этих нарушений.

Вазопрессин химически весьма сходен с окситоцином, поэтому может связываться с рецепторами к окситоцину и через них оказывает утеротоническое и окситоцическое (стимулирующее тонус и сокращения матки) действие. Однако его аффинность к ОТ-рецепторам невелика, поэтому при физиологических концентрациях утеротонический и окситоцический эффекты у вазопрессина гораздо слабее, чем у окситоцина.

Аналогично, окситоцин, связываясь с рецепторами к вазопрессину, оказывает некоторое, хотя и слабое, вазопрессиноподобное действие – антидиуретическое и сосудосуживающее.

Уровень вазопрессина в крови повышается при шоковых состояниях, травмах, кровопотерях, болевых синдромах, психозах, приеме некоторых лекарственных препаратов. При несахарном диабете уменьшается реабсорбция воды в собирательных трубочках почек. Патогенез заболевания обусловлен недостаточной секрецией вазопрессина – АДГ (несахарный диабет центрального происхождения) или сниженной реакцией почек на действие гормона (нефрогенная форма, почечный несахарный диабет). Реже причиной несахарного диабета становится ускоренная инактивация вазопрессина вазопрессиназами циркулирующей крови. На фоне беременности течение несахарного диабета становится более тяжелым из-за повышения активности вазопрессиназ или ослабления чувствительности собирательных трубочек.

Больные несахарным диабетом выделяют за сутки большое количество (>30 мл/кг) слабоконцентрированной мочи, страдают от жажды и пьют много воды (полидипсия). Для диагностики центральной и нефрогенной форм несахарного диабета используют аналог вазопрессина десмопрессин

- он оказы

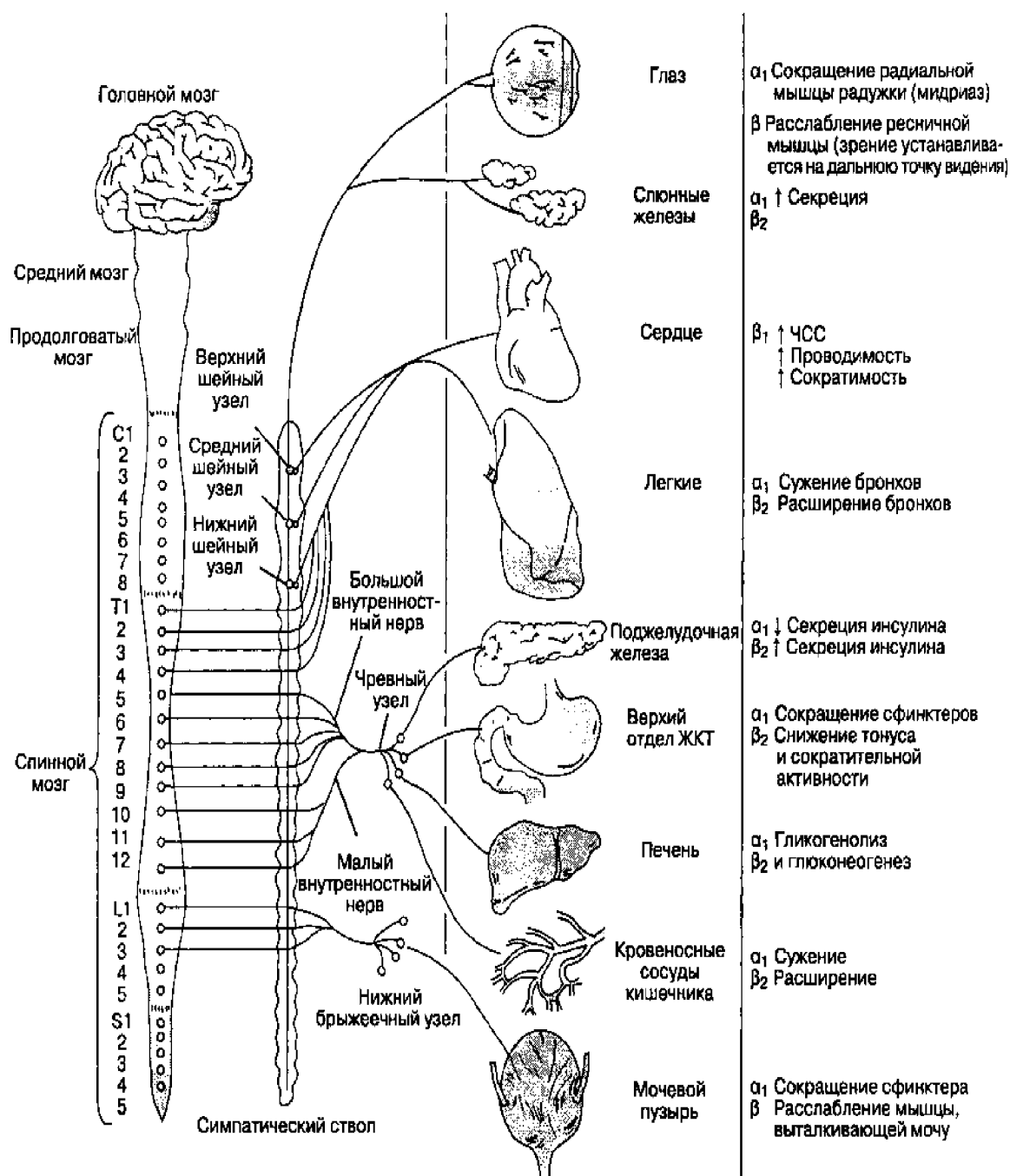
в форме. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона обусловлен неполным подавлением секреции антидиуретического гормона при низком осмотическом давлении плазмы и отсутствии гиповолемии. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона сопровождается пониженным выделением мочи, гипонатриемией и гипоосмотическим состоянием крови. Клинические симптомы: летаргия, анорексия, тошнота, рвота, мышечные подергивания, судороги, кома. Состояние пациента ухудшается при поступлении в организм больших объемов воды (внутрь или внутривенно); напротив, ремиссия наступает при ограничении употребления воды.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

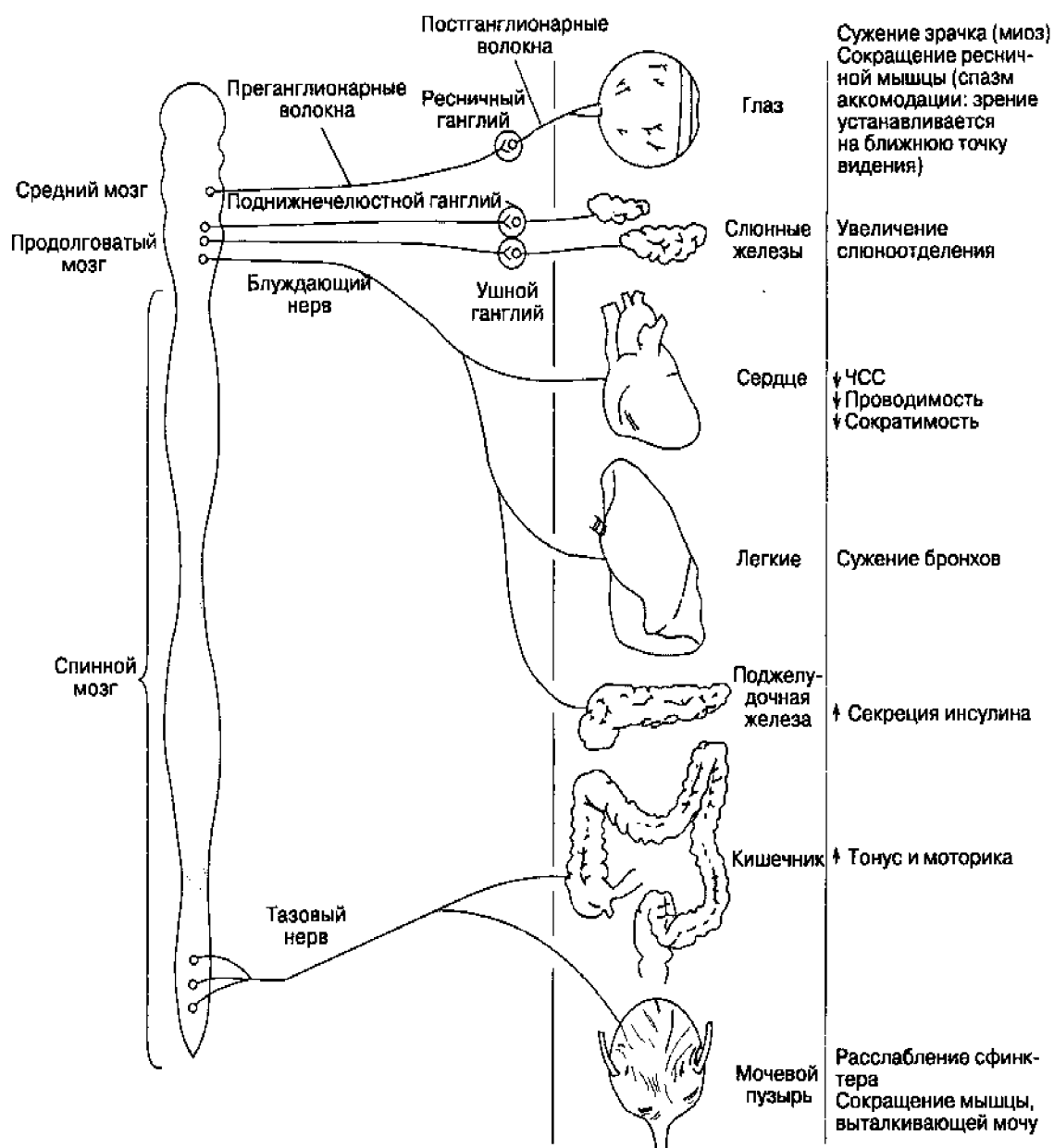
1. Какие функции выполняют нейроны и клетки нейроглии?
2. Каково строение нейрона?
3. На какие группы подразделяют нейроны в функциональном отношении?
4. На какие группы подразделяют нейроны на основании числа и расположения дендритов и аксона?
5. Что такое синапс, каковы его строение и функция?
6. На какие группы подразделяют синапсы в зависимости от механизма передачи нервного импульса?
7. На какие группы подразделяют синапсы в зависимости от выделяемого медиатора?
8. Каков механизм передачи возбуждения в химическом синапсе?
9. Что такое ацетилхолин, и какие функции в организме он выполняет?
10. Какие различают группы холинорецепторов?
11. Какие эффекты в организме возникают при стимуляции холинорецепторов?
12. Что такое серотонин, и какие функции в организме он выполняет?
13. Как происходит синтез серотонина в организме?
14. Какие различают группы рецепторов серотонина?
15. Как можно влиять на уровень серотонина в организме?
16. Что такое норадреналин, и какие функции в организме он выполняет?
17. Как происходит синтез норадреналина в организме?
18. Какие различают группы рецепторов норадреналина?
19. Какие эффекты в организме возникают при стимуляции адренорецепторов?
20. Что такое агонисты и антагонисты адренорецепторов?
21. Что такое дофамин, и какие функции в организме он выполняет?
22. Как происходит синтез дофамина в организме?
23. Какие различают группы рецепторов дофамина?
24. Какие основные дофаминовые пути существуют в головном мозге?
25. Что такое глутаминовая кислота, и какие функции в организме она выполняет?
26. Какие различают группы глутаминовых рецепторов?
27. Как используют глутаминовую кислоту и ее соли в пищевой промышленности и медицине?
28. Что такое гамма-аминомасляная кислота, и какие функции в организме она выполняет?

29. Как происходит синтез ГАМК в организме?
30. Какие различают группы ГАМКергических рецепторов?
31. Как используют ГАМК в медицине?
32. Что такое гистамин, и какие функции в организме он выполняет?
33. Как происходит синтез гистамина в организме?
34. Какие различают группы гистаминовых рецепторов, и какие эффекты в организме возникают при их стимуляции?
35. Что такое анандамид, и какие функции в организме он выполняет?
36. Какие различают группы рецепторов анандамида?
37. Какие эффекты в организме возникают при стимуляции каннабиоидных рецепторов?
38. Что такое эндорфины, и какие функции в организме они выполняют?
39. Какие рецепторы чувствительны к эндорфинам?
40. Какие эффекты в организме возникают при стимуляции опиоидных рецепторов?
41. Какие существуют агонисты и антагонисты к опиоидным рецепторам?
42. Что такое окситоцин, и какие функции в организме он выполняет?
43. Как используют окситоцин в медицине?
44. Что такое вазопрессин, и какие функции в организме он выполняет?
45. Какие рецепторы чувствительны к вазопрессину?
46. Какие эффекты в организме возникают при стимуляции вазопрессиновых рецепторов?
47. Каков механизм действия вазопрессина на нефроны почек?

Симпатическая нервная система. Иннервация органов, типы адренорецепторов, их распределение и эффекты при стимуляции



Парасимпатическая нервная система: ацетилхолин – нейротрансмиттер как в пре-, так и в постганглионарных нейронах



СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничков, С. В. Избирательное действие медиаторных средств / С. В. Аничков. – Ленинград : Медицина, 1974. – 295 с.
2. Бернс, Д. Хорошее самочувствие: новая терапия настроений : пер. с англ. / Д. Бернс ; пер. Л. Славин. – Москва : Вече : Персей : АСТ, 1995. – 400 с.
3. Буданцев, А. Ю. Моноаминергические системы мозга / А. Ю. Буданцев. – Москва : Наука, 1976. – 192 с.
4. Васильев, В. Н. Диагностика и терапия инкурабельных нервных и психических заболеваний допаминовой этиологии. Биокоррекция Васильева / В. Н. Васильев. – Москва : Медиакит, 2009. – 247 с.
5. Ветеринарная фармакология : учебное пособие для учащихся учреждений образования, реализующих образовательные программы среднего специального образования по специальности «Ветеринарная медицина» / Н. Г. Толкач [и др.] ; ред. Н. Г. Толкач. – Минск : Вышэйшая школа, 2013. – 334 с.
6. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В. Деримедведь [и др.] ; под ред. проф. И. М. Перцева. – Харьков : Мегаполис, 2001. – 784 с.
7. Волков, В. П. Ятрогенные психонейросоматические синдромы / В. П. Волков. – Тверь : Триада, 2014. – 320 с.
8. Георгиевский, В. И. Физиология сельскохозяйственных животных / В. И. Георгиевский. – Москва : Агропромиздат, 1990. – С. 38–52, 77–126, 143–172.
9. Ефременко, И. И. Нейрофизиология : курс лекций / И. И. Ефременко. – Витебск : ВГУ им. П. М. Машерова, 2011. – 220 с.
10. Зайчик, А. Ш. Проблема физиологического выхода из стресса и опиоидные пептиды / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов // Основы общей патологии. – СПб. : ЭЛБИ, 1999. – Ч. 1 : Основы общей патофизиологии, Гл. 18. – С. 530–534.
11. Катунина, Е. А. Агонисты дофаминовых рецепторов и проблема эквивалентности доз / Е. А. Катунина // Неврология. – 2010. – № 2. – С. 45–51.
12. Ковзов, В. В. Общая этиология (причины и условия возникновения заболеваний) : учебно-методическое пособие / В. В. Ковзов, М. А. Макарук. – Витебск : ВГАВМ, 2009. – 44 с.
13. Ковзов, В. В. Формы и механизмы адаптации живых организмов : практическое пособие / В. В. Ковзов ; Витебская государственная академия ветеринарной медицины. – Витебск : ВГАВМ, 2019. – 163 с.
14. Левин, Я. И. Нейрохимическая медицина. Ч. 1. Церебральные дофаминергические системы // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 1. – С. 23–28.

15. Машковский, М. Д. Лекарственные средства (пособие для врачей) : в 2 ч. Ч. 1 / М. Д. Машковский. – 8-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1978. – 623 с.
16. Меерсон, Ф. З. Стресс-лимитирующие системы организма / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова // Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – Москва : Медицина, 1988. – Гл. 4. – С. 101–106.
17. Поликсенова, В. Д. Биологически активные вещества биогенной и абиогенной природы как индукторы неспецифической устойчивости томатов к стрессам / В. Д. Поликсенова // Вестник БГУ. Сер. 2. – 2007. – № 3. – С. 83–86.
18. Померанц, Б. Опосредуют ли эндорфины акупунктурную анальгезию? / Б. Померанц // Эндорфины : сборник / под ред. Э. Коста, М. Трабукки. – Москва : МИР, 1981. – С. 344–353.
19. Преображенская, И. С. Умеренные когнитивные расстройства: диагностика и лечение / И. С. Преображенская // Неврология. – 2008. – № 1. – С. 33–38.
20. Савельев, А. В. Источники вариаций динамических свойств нервной системы на синаптическом уровне / А. В. Савельев // Искусственный интеллект. – Донецк, 2006. – № 4. – С. 323–338.
21. Савельев, А. В. Методология синаптической самоорганизации и проблема дистальных синапсов нейронов / А. В. Савельев // Журнал проблем эволюции открытых систем. – Алматы, 2006. – Т. 8, № 2. – С. 96–104.
22. Сидоров, А. В. Физиология межклеточной коммуникации / А. В. Сидоров. – Минск : БГУ, 2008. – 215 с.
23. Справочное руководство по психофармакологическим и противосудорожным препаратам, разрешенным к применению в России / под ред. С. Н. Мосолова. – 2-е изд., перераб. – Москва : БИНОМ, 2004. – С. 17–304.
24. Сытинский, И. А. ГАМК в деятельности нервной системы / И. А. Сытинский. – Ленинград : Наука, 1972. – 198 с.
25. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / под ред. С. Д. Энна, Дж. Т. Койла. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. – 800 с.
26. Экклз, Д. К. Физиология синапсов / Д. К. Экклз. – Москва : Мир, 1966. – 397 с.
27. Alvarez, E. O. The role of histamine on cognition / E. O. Alvarez // Behavioural brain research. – 2009. – Т. 199, № 2. – P. 183–189.
28. Bertram, G. Katzung. Basic & clinical pharmacology / Bertram, G. Katzung. – 12-th ed. – McGraw-Hill Medical, 2010. – P. 565–571.
29. Carlsson, A. Receptor-mediated control of dopamine metabolism / A. Carlsson // Pre- and Postsynaptic Receptors. – New York : Marcel Dekker Inc., 1975. – P. 49–65.

30. GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes / N. Soltani [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2011. – Vol. 108. – P. 11692–11697.

31. Smith, M. B. Pyroglutamate as a Chiral Template for the Synthesis of Alkaloids. Chapter 4 in Alkaloids / M. B. Smith // Chemical and Biological Perspectives / ed. Pelletier S. W. Elsevier, 1998. – Vol. 12. – P. 229–287.

32. Yehezkel, Ben-Ari. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture / Ben-Ari Yehezkel // Nature Reviews. Neuroscience. – 2002. – Vol. 3. – P. 728–739.

33. Серотонин [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://postnauka.ru/video/69513>. – Дата доступа: 13.11.2019.

34. Норадреналин [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://postnauka.ru/video/67992>. – Дата доступа: 13.11.2019.

35. Дофамин [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%BE%D1%84%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD>. – Дата доступа: 13.11.2019.

36. Эндорфины [Электронный ресурс] : реферат. – Режим доступа: <https://studfiles.net/preview/5243326>. – Дата доступа: 13.11.2019.

37. Нейроны и нервная ткань [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.grandars.ru/college/medicina/neyrony-mozga.html>. – Дата доступа: 13.11.2019.

38. Синапс [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BF%D1%81>. – Дата доступа: 13.11.2019.

Учебное издание

Ковзов Владимир Владимирович

НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск	Е. Н. Кудрявцева
Технический редактор	О. В. Луговая
Компьютерный набор	В. В. Ковзов
Компьютерная верстка	Т. А. Драбо
Корректоры	Т. А. Драбо Е. В. Морозова

Подписано в печать 03.01.2020. Формат 60×84 1/16.

Бумага офсетная. Ризография.

Усл. печ. л. 7,25. Уч.-изд. л. 5,94. Тираж 100 экз. Заказ 2000.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета»

государственная академия ветеринарной медицины».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/ 362 от 13.06.2014.

ЛП №: 02330/470 от 01.10.2014 г.

Ул. 1-я Доватора, 7/11, 210026, г. Витебск.

Тел.: (0212) 51-75-71.

E-mail: rio_vsavm@tut.by

<http://www.vsavm.by>